

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 1,4

- Cardiovascular medicine
- Education



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО



Официальный сайт журнала

<https://cardiovascular.elpub.ru>

№ 8, 2023

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, DOAJ
Российский индекс научного цитирования (ядро),
RSCI (Russian Science Citation Index)

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

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

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

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

Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства

Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель

Периодичность: 12 раз в год

Установочный тираж: 5 000 экз.

Отдел рекламы и распространения
Гусева А. Е.
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Ответственный переводчик
Клещеногов А. С.

Компьютерная верстка
Звёздкина В. Ю.
Старцев Д. С.
Морозова Е. Ю.

Отпечатано: типография "OneBook",
ООО "Сам Полиграфист",
129090, Москва, Протопоповский пер., д. 6
www.onebook.ru

Лицензия на шрифты № 180397 от 21.03.2018

Номер подписан в печать: 11.09.2023

Цена свободная

©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Основан в 2002 г.

Том 22 8'2023

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)
Шепель Р. Н. (Москва, Россия)
Явелов 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)
Галивич А. С. (Казань, Россия)
Глезер М. Г. (Москва, Россия)
Горбунов В. М. (Москва, Россия)
Гринштейн Ю. И. (Красноярск, Россия)
Джиоева О. Н. (Москва, Россия)
Калинина А. М. (Москва, Россия)
Кобалава Ж. Д. (Москва, Россия)

Комаров А. Л. (Москва, Россия)
Концевая А. В. (Москва, Россия)
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)
Плугина М. И. (Ставрополь, Россия)
Теремов А. В. (Москва, Россия)
Чумаков В. И. (Волгоград, Россия)

Заместитель главного редактора

Астанина С. Ю. (Москва, Россия)

Редакция журнала

Заведующий редакцией

Минина Ю. В.

Корректор

Чекрыгина Л. Л.

Выпускающие редакторы

Родионова Ю. В.
Рыжов Е. А.
Рыжова Е. В.

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

Издатель: ООО "Силица-Полиграф", e-mail: cardio.nauka@yandex.ru
Тел. +7 (985) 768 43 18, www.rosradio.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, DOAJ,
Russian Science Citation Index (RSCI)

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

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

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

Subscription:
www.rosradio.ru/ru/subscription

United catalogue "Pressa of Russia":
42434 — for individual subscribers
42524 — for enterprises and organizations

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

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

Periodicity: 12 issues per year

Circulation: 5 000 copies

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

Translator
Kleschenogov A. S.

Design, desktop publishing
Zvezdkina V. Yu.
Startsev D. S.
Morozova E. Yu.

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

Font's license № 180397 от 21.03.2018

©CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

founded in 2002

Vol.22 8'2023

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

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



05 октября 2023 года

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

Прием заявок для участия с докладом заканчивается за 2 месяца до начала мероприятия

Срок подачи тезисов в рамках Форума заканчивается за 2 месяца до начала мероприятия



Формат участия -
дистанционный

Основные направления конференции:

- Личность лидера в становлении научной школы;
- Роль научно-образовательной среды в профессиональном развитии врача-терапевта;
- Научно-педагогические школы в подготовке научных и научно-педагогических кадров – опыт, проблемы, перспективы;
- Международное сотрудничество: лучшие практики в подготовке врачей-терапевтов;
- Аккредитация специалистов - новые векторы в профессиональном развитии врачей-терапевтов;
- Интеграция науки и образования;
- Качество подготовки врачей-терапевтов: критерии и технологии оценки;
- Индивидуальные образовательные траектории в профессиональном развитии врача-терапевта;
- Профилактическая деятельность – приоритет в охране здоровья граждан;
- Симуляционные технологии в формировании компетенций врача-терапевта;
- Педагогика в подготовке ординаторов и аспирантов;
- Подготовка врачей-терапевтов – взгляд на проблему практикующих врачей.

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



Информация
о мероприятии доступна
на сайте www.ropniz.ru



online

RUSSIA PREVENT 2023: НЕВРОЛОГИЯ

Приурочен ко Всемирному дню борьбы
с инсультом



Формат участия -
дистанционный



Прием заявок для участия с
докладом заканчивается за 2
месяца до начала мероприятия

Основные темы мероприятия:

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



Информация
о мероприятии
доступна
на сайте
www.ropniz.ru

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



14
НОЯБРЯ
2023

online

RUSSIA PREVENT 2023: ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Приурочен ко Всемирному дню борьбы
с сахарным диабетом



Формат участия -
дистанционный



Прием заявок для участия с
докладом заканчивается за 2
месяца до начала мероприятия



Информация
о мероприятии
доступна
на сайте
www.ropniz.ru

Основные темы мероприятия:

- Развитие системы укрепления общественного здоровья в Российской Федерации;
- Эпидемиология заболеваний эндокринной системы в Российской Федерации. Регистры в эндокринологии;
- Диспансеризация;
- Диспансерное наблюдение за пациентами с заболеваниями эндокринной системы;
- Особенности ведения пациентов с заболеваниями эндокринной системы после перенесенной COVID-инфекции;
- Методы индивидуальной и популяционной профилактики и коррекции факторов риска развития заболеваний эндокринной системы;
- Актуальные тенденции в первичной и вторичной профилактике следующих заболеваний/состояний эндокринной системы и их осложнений;
- Мультидисциплинарный подход и его особенности при ведении пациентов с заболеваниями/состояниями эндокринной системы и коморбидной патологии;
- Геномный анализ заболеваний эндокринной системы и его интеграция в повседневную практику врача ПМСП;
- Неотложные состояния в эндокринологии – тактика врача ПМСП;
- Орфанные заболевания в эндокринологии и тактика ведения в условиях ПМСП;
- Медико-социальная реабилитация при заболеваниях эндокринной системы в условиях ПМСП.

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



III Международная научно-практическая конференция

«Огановские чтения»

8 декабря 2023 года



Формат участия -
очный и дистанционный

08 декабря 2023 г. накануне 86-летия академика РАН Рафаэля Гегамовича Оганова, первого директора ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, состоится III Международная научно-практическая конференция «Огановские чтения» в память о выдающемся ученом.

Мероприятие включено в план научно-практических мероприятий Минздрава России на 2023 год.

Основные темы мероприятия:

- Хронические неинфекционные заболевания в амбулаторной практике
- Диспансеризация и диспансерное наблюдение
- Коморбидная патология в амбулаторной практике
- Профилактика, диагностика и лечение возраст-ассоциированных заболеваний и гериатрических синдромов
- Паллиативная помощь в амбулаторных условиях
- Новые технологии в амбулаторной практике врача
- Смежные специальности (неврология, гастроэнтерология, кардиология, пульмонология, эндокринология, офтальмология, оториноларингология, и др.)
- Общественное здоровье, профилактика и реабилитация в практике врача ПМСП
- Приоритетные проекты Минздрава России по первичной медико-санитарной помощи
- Клинические рекомендации (протоколы) при оказании ПМСП населению



Информация
о мероприятии
доступна
на сайте
www.ropniz.ru

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

**Прием заявок для участия с докладом
заканчивается за 2 месяца до начала
мероприятия**

Содержание

Вступительное слово

5

Оригинальные статьи

Артериальная гипертензия

Долгалёв И. В., Иванова А. Ю., Шипхинева А. Ю.
Артериальная гипертензия как фактор риска смерти мужчин и женщин 20-59 лет: 34-летнее когортное проспективное исследование

6

Федорович А. А., Горшков А. Ю., Королев А. И., Омеляненко К. В., Дадаева В. А., Михайлова М. А., Чашин М. Г., Драпкина О. М.

Гендерные различия структурно-функционального состояния микроциркуляторного русла кожи у лиц с впервые выявленной артериальной гипертензией

15

Ишемическая болезнь сердца

Кривошапова К. Е., Барбараш О. Л.

Связь синдрома старческой астении и физической активности у пациентов с ишемической болезнью сердца и многососудистым поражением коронарного русла

24

Хроническая сердечная недостаточность

Яралиева Э. К., Скрипникова И. А., Мясников Р. П., Куликова О. В., Новиков В. Е., Мягкова М. А., Выгодин В. А., Драпкина О. М.

Минеральная плотность кости и показатели костного обмена у мужчин с хронической сердечной недостаточностью различного генеза

32

Атеросклероз коронарных артерий

Драпкина О. М., Метельская В. А., Дубинская М. В., Яровая Е. Б.

Разработка алгоритма неинвазивной диагностики стенозирующего атеросклероза коронарных артерий на основе визуализирующих и лабораторных маркеров

40

Клиника и фармакотерапия

Бернс С. А., Кашталап В. В.

Эндотелийпротективный эффект питавастатина

50

Подзолков В. И., Тарзимова А. И., Абрамова А. А., Ветлужская М. В., Медведев И. Д., Лория И. Ж.

Нарушения липидного обмена у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом: механизмы развития и современные возможности лечения

58

Мнение по проблеме

Драпкина О. М., Ким О. Т.

Половые и гендерные различия в здоровье и болезни. Часть I. Эволюционная

68

Елиашевич С. О., Нуньес Араужо Д. Д., Драпкина О. М.

Пищевое поведение: нарушения и способы их оценки

80

Contents

Address to the readers

Original articles

Arterial hypertension

Dolgalev I. V., Ivanova A. Yu., Shipkhineeva A. Yu.

Hypertension as a death risk factor in men and women aged 20-59 years: a 34-year cohort prospective study

Fedorovich A. A., Gorshkov A. Yu., Korolev A. I., Omelyanenko K. V., Dadaeva V. A., Mikhailova M. A., Chashchin M. G., Drapkina O. M.

Sex differences in skin microvascular structure and function in persons with newly diagnosed hypertension

Ischemic heart disease

Krivoshapova K. E., Barbarash O. L.

Association between frailty syndrome and physical activity in patients with coronary artery disease and multivessel coronary artery disease

Chronic heart failure

Yaraliev E. K., Skripnikova I. A., Myasnikov R. P., Kulikova O. V., Novikov V. E., Myagkova M. A., Vygodin V. A., Drapkina O. M.

Bone mineral density and parameters of bone metabolism in men with heart failure of various origins

Coronary atherosclerosis

Drapkina O. M., Metelskaya V. A., Dubinskaya M. V., Yarovaya E. B.

Algorithm for non-invasive diagnosis of obliterating coronary atherosclerosis based on imaging and laboratory markers

Clinic and pharmacotherapy

Berns S. A., Kashtalap V. V.

Endothelial protective effect of pitavastatin

Podzolkov V. I., Tarzimanova A. I., Abramova A. A., Vetluzhskaya M. V., Medvedev I. D., Loria I. Zh.

Lipid metabolism disorders in patients with hypertension and diabetes mellitus: development and current treatment options

Opinion on a problem

Drapkina O. M., Kim O. T.

Sex and gender differences in health and disease. Part I. Evolutionary

Eliashevich S. O., Nuñez Araujo D. D., Drapkina O. M.

Eating behavior: disorders and how to assess them

Клинический случай

Чепурненко С. А., Шавкута Г. В., Демидова А. А.
Тромб в полости правого предсердия
при наличии дефекта межпредсердной
перегородки (клинический случай)

Обзор литературы

Толстов П. В., Калягин А. Н., Татарина М. Б.
Влияние гелиогеофизических и природно-
климатических факторов на сердечно-сосудистую
систему (обзор литературы)

Clinical case

87

Chepurnenko S. A., Shavkuta G. V., Demidova A. A.
Right atrium thrombus in the presence of an atrial
septal defect: a case report

Literature review

92

Tolstov P. V., Kalyagin A. N., Tatarinova M. B.
Influence of heliogeophysical and climatic factors
on the cardiovascular system: a literature review

Уважаемые читатели,

в мировой клинической практике исследователями предложены множество шкал, схем и алгоритмов, позволяющих с разной степенью вероятности прогнозировать риск возникновения и прогрессирования атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний.

Результаты применения клинико-инструментальных или лабораторных показателей в качестве самостоятельных маркеров оценки риска атеросклероза коронарных артерий (КА) показали их умеренную эффективность. Авторами статьи, *Драпкиной О. М., Метельской В. А., Дубинской М. В. и Яровой Е. Б.*, предложена возможность использования сочетания биохимических и клинико-инструментальных маркеров атеросклероза КА для определения его наличия и выраженности. Разработан 5-ступенчатый алгоритм неинвазивной оценки вероятности коронарного атеросклероза, применение которого позволяет дифференцировать пациентов с наличием или отсутствием атеросклероза КА и стратифицировать их в зависимости от выраженности поражения.

В небольшом числе имеющихся исследований отмечается снижение показателей минеральной плотности кости (МПК) и увеличение частоты остеопороза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Авторы объясняют это общими факторами риска остеопорозных переломов и ХСН, а также возможными общими звеньями патогенеза. В исследовании *Яралиевой Э. К. и соавт.* проведен тщательный отбор респондентов с целью минимизации общих факторов риска для ХСН и остеопороза, которые заведомо приводят к снижению костной массы и увеличению риска переломов. Однако несмотря на это, выявлена значимая обратная взаимосвязь показателей МПК с функциональным классом ХСН, что согласуется с результатами предыдущих исследований о возможном отрицательном влиянии основного заболевания на МПК.

У женщин, по сравнению с мужчинами, артериальная гипертензия развивается не просто позже, а в принципе иначе. Проведенное *Федоровичем А. А. и соавт.* комплексное неинвазивное исследование различных отделов микрососудистого русла кожи на ранней стадии развития артериальной гипертензии у женщин по сравнению с мужчинами выявило преобладание нарушений вазомоторной функции микрососудистого эндотелия и симпатической регуляции тонуса резистивных микрососудов.

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



Гендерный разрыв в продолжительности жизни населения наблюдается почти по всем мире. Он обусловлен рядом биологических, психологических и социальных факторов, характерных для каждого пола. Первая часть статьи *Ким О. Т. и Драпкиной О. М.* посвящена эволюционным теориям гендерного разрыва. Авторы считают, что выводы из большинства гипотез согласуются в том, что повышенная мужская смертность – устойчивое биологическое явление. В то же время величина гендерного разрыва может быть сокращена путем увеличения социальной поддержки и минимизации стрессовых воздействий.

Нарушения и расстройства пищевого поведения являются скрытой причиной избыточного накопления жировой массы. Приверженность к запланированному рациональному питанию в долгосрочной перспективе (>12 мес.) очень низкая. Без учета фактора измененного пищевого поведения невозможно эффективно управлять массой тела как на индивидуальном, так и на популяционном уровнях. *Елиашевич С. О. и соавт.* утверждают, что четкое понимание типов нарушений и расстройств пищевого поведения способствует их своевременному выявлению, а также позволяет дифференцированно оказывать медико-психологическую помощь в этом направлении.

Артериальная гипертензия как фактор риска смерти мужчин и женщин 20–59 лет: 34-летнее когортное проспективное исследование

Долгалёв И. В., Иванова А. Ю., Шипхинева А. Ю.

ФГБОУ ВО "Сибирский государственный медицинский университет" Минздрава России. Томск, Россия

Цель. Изучить влияние артериальной гипертензии (АГ) на риск смерти от ССЗ и от всех причин среди мужчин и женщин 20–59 лет неорганизованной популяции г. Томска в 34-летнем когортном проспективном наблюдении.

Материал и методы. Исследование выполнено на модели неорганизованной популяции г. Томска. На I этапе (1988–1991гг) обследовано 1546 человек (630 мужчин и 916 женщин) в возрасте 20–59 лет, изучена распространенность АГ. На II этапе (2022г) проанализировано влияние АГ на риск смерти от всех причин и от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Результаты. Выявлено значительное влияние АГ на смертность: относительный риск (ОР) смерти от всех причин составил 1,9 ($p < 0,001$), от ССЗ — 2,7 ($p < 0,001$). Среди мужчин АГ увеличивала риск смерти от всех причин в 1,4 раза ($p < 0,001$); среди женщин — в 2,5 раза ($p < 0,001$). ОР смерти от ССЗ среди мужчин с АГ составил — 1,5 ($p < 0,05$); среди женщин с АГ — 5,2 ($p < 0,001$). ОР смерти от некардиоваскулярных причин у лиц с АГ — 1,4 ($p < 0,01$). Средние значения артериального давления при первичном скрининге выше у тех, кто в период наблюдения умер по сравнению с выжившими. Эта закономерность наблюдалась во всех половозрастных группах. Среди лиц с исходно нормальным уровнем артериального давления 34-летняя выживаемость составила 70,9%, с повышенным — 45,1%.

Заключение. Результаты 34-летнего когортного проспективного исследования подтверждают значительное влияние АГ на формирование риска смерти и прогноза выживаемости.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, смертность, проспективное исследование.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 18/05-2023

Рецензия получена 30/05-2023

Принята к публикации 22/06-2023



Для цитирования: Долгалёв И. В., Иванова А. Ю., Шипхинева А. Ю. Артериальная гипертензия как фактор риска смерти мужчин и женщин 20–59 лет: 34-летнее когортное проспективное исследование. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(8):3602. doi:10.15829/1728-8800-2023-3602. EDN DNFNSW

Hypertension as a death risk factor in men and women aged 20–59 years: a 34-year cohort prospective study

Dolgalev I. V., Ivanova A. Yu., Shipkhineva A. Yu.
Siberian State Medical University. Tomsk, Russia

Aim. To study the effect of hypertension (HTN) on the risk of cardiovascular and all-cause death among men and women aged 20–59 years among Tomsk population in a 34-year cohort prospective study.

Material and methods. The study was carried out on the model of Tomsk population. At stage I (1988–1991), 1546 people (630 men and 916 women) aged 20–59 years were examined, the prevalence of hypertension among which was studied. At stage II (2022), the effect of HTN on and all-cause death risk was analyzed.

Results. A significant effect of HTN on mortality was revealed: the relative risk (RR) of all-cause and cardiovascular death was 1,9 ($p < 0,001$) and 2,7 ($p < 0,001$), respectively. Among men, HTN increased the risk of all-cause death by 1,4 times ($p < 0,001$); among women — 2,5 times ($p < 0,001$). The RR of cardiovascular death among men with HTN was 1,5 ($p < 0,05$); among women with hypertension — 5,2 ($p < 0,001$). The RR of non-cardiovascular death in HTN persons was 1,4 ($p < 0,01$). Mean blood pressure at primary

screening were higher in non-survivors compared to survivors. This pattern was observed in all sex and age groups. Among persons with initially normal blood pressure, the 34-year survival rate was 70,9%, while with increased blood pressure — 45,1%.

Conclusion. The results of a 34-year cohort prospective study confirm the significant impact of HTN on the death risk and survival prognosis.

Keywords: hypertension, cardiovascular diseases, mortality, prospective study.

Relationships and Activities: none.

Dolgalev I. V. ORCID: 0000-0003-2658-0181, Ivanova A. Yu.* ORCID: 0000-0003-4140-9067, Shipkhineva A. Yu. ORCID: 0000-0002-7538-4948.

*Corresponding author:
a181288@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: a181288@yandex.ru

[Долгалёв И. В. — д.м.н., зав. кафедрой факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, ORCID: 0000-0003-2658-0181, Иванова А. Ю.* — к.м.н., доцент кафедры, ORCID: 0000-0003-4140-9067, Шипхинева А. Ю. — ассистент кафедры, ORCID: 0000-0002-7538-4948].

Received: 18/05-2023
Revision Received: 30/05-2023
Accepted: 22/06-2023

a 34-year cohort prospective study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(8):3602. doi:10.15829/1728-8800-2023-3602. EDN DNFNSW.

For citation: Dolgalev I. V., Ivanova A. Yu., Shipkhineeva A. Yu. Hypertension as a death risk factor in men and women aged 20-59 years:

АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ОР — относительный риск, САД — систолическое артериальное давление, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Артериальная гипертензия (АГ) — одно из наиболее распространенных заболеваний и модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и смерти.
- Важна оценка влияния факторов риска, в т.ч. АГ, на формирование риска смерти в длительных проспективных исследованиях.

Что добавляют результаты исследования?

- Результаты 34-летнего когортного проспективного исследования подтверждают значительное влияние АГ на формирование риска смерти.
- АГ повышает риск смерти от всех причин в 1,9 раза, от сердечно-сосудистых заболеваний — в 2,7 раза.
- 34-летняя выживаемость у лиц с исходно нормальными показателями артериального давления составила 70,9%, с повышенными значениями — 45,1%.

Key messages

What is already known about the subject?

- Hypertension (HTN) is one of the most common diseases and modifiable risk factors for cardiovascular disease and death.
- The influence of risk factors, including HTN, on the death risk in long-term prospective studies should be assessed.

What might this study add?

- The results of a 34-year cohort prospective study confirm the significant impact of HTN on the death risk.
- HTN increases the all-cause and cardiovascular death risk by 1,9 and 2,7 times, respectively.
- The 34-year survival rate in persons with initially normal blood pressure was 70,9%, with elevated values — 45,1%.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных заболеваний и ведущим модифицируемым фактором риска (ФР) сердечно-сосудистой патологии и смерти¹ [1, 2]. В настоящее время повышенное артериальное давление (АД) отмечается у 1,28 млрд жителей планеты¹. В мире ежегодно по причинам, связанным с АГ, уходят из жизни до 10,4 млн людей [1, 3]. Увеличение средней продолжительности жизни и глобальное старение населения, наблюдаемые в последние десятилетия в большинстве экономически развитых стран, способствуют росту удельного веса АГ в структуре сердечно-сосудистой заболеваемости и увеличению значимости этого предиктора в формировании риска смерти [4].

Несмотря на несомненные успехи общественно-го здравоохранения в вопросах профилактики, диагностики и лечения многих хронических неинфекционных заболеваний, проблема АГ все еще остается во

многом нерешенной [2, 5, 6]. В России, согласно результатам масштабного эпидемиологического проекта ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации), реализованного в 2012-2014гг, распространенность АГ составила 48,1% среди мужчин и 40,7% среди женщин [6]. В исследовании ЭССЕ-РФ-2, выполненном позже, в 2017г, распространенность АГ среди мужчин возросла до 49,1%, а среди женщин снизилась до 39,9% [7]. Особую обеспокоенность вызывают сохраняющаяся низкая осведомленность лиц с АГ о наличии у них этой патологии (46%), недостаточный охват антигипертензивной терапией (АГТ) (42%) и неудовлетворительно низкие показатели достижения целевых значений АД (21%) [5]. При этом именно неконтролируемая АГ вносит наиболее весомый вклад в формирование риска преждевременной смерти [2, 5, 8].

АГ в качестве предиктора смертности чаще изучалась в сравнительно непродолжительных проспективных наблюдениях [9, 10]. Вместе с тем, формирование хронических заболеваний находится в зависимости от множества изменяющихся во времени условий, связанных, в т.ч. с механизмами старения

¹ Hypertension. Fact sheet — Updated 25 August 2021. Geneva: World Health Organization, 2021. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>.

Таблица 1

ОР смерти от всех причин в зависимости от наличия АГ

Пол	Возраст (лет)	АГ	N	Общая смертность			χ^2	p	ОР	95% ДИ
				1000 ЧЛН	n	%				
Оба пола	20-39	нет	721	6,2	137	19,0	23,31	<0,001	1	1,55-2,66
		есть	122	14,4	47	38,5			2,03	
	40-59	нет	415	17,2	194	46,7	15,47	<0,001	1	1,15-1,52
		есть	288	25,2	178	61,8			1,32	
	20-59	нет	1136	10,0	331	29,1	86,68	<0,001	1	1,66-2,14
		есть	410	21,8	225	54,9			1,88	
Мужчины	20-39	нет	268	10,9	84	31,3	7,18	<0,01	1	1,16-2,13
		есть	63	20,8	31	49,2			1,57	
	40-59	нет	182	24,2	109	59,9	2,21	0,138	1	0,96-1,36
		есть	117	30,6	80	68,4			1,14	
	20-59	нет	450	15,8	193	42,9	18,16	<0,001	1	1,23-1,68
		есть	180	27,0	111	61,7			1,44	
Женщины	20-39	нет	453	3,7	53	11,7	10,34	<0,001	1	1,42-3,78
		есть	59	9,0	16	27,1			2,32	
	40-59	нет	233	12,6	85	36,5	17,27	<0,001	1	1,27-1,94
		есть	171	22,1	98	57,3			1,57	
	20-59	нет	686	6,6	138	20,1	74,91	<0,001	1	2,02-3,00
		есть	230	18,4	114	49,6			2,46	

Примечание: N — общее количество лиц с данным статусом ФР, n — количество умерших, АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ОР — относительный риск, ЧЛН — человеко-лет наблюдений.

организма, изменений адаптивных реакций на факторы внутренней и внешней среды. Все это обосновывает важность оценки АГ как ФР смерти в длительном проспективном исследовании.

Целью настоящей работы было изучение АГ как ФР смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и всех причин в 34-летнем когортном проспективном исследовании.

Материал и методы

Проведено 34-летнее когортное проспективное исследование неорганизованной популяции г. Томска. Выборка проводилась по спискам квартир, представленным жилищно-эксплуатационными управлениями, с использованием таблицы случайных чисел. На первом этапе (1988-1991гг) первичный скрининг прошли 1546 человек: 630 мужчин и 916 женщин в возрасте 20-59 лет (843 человека в возрасте 20-39 лет и 703 — 40-59 лет). В ходе первичного скрининга с целью выявления случаев АГ измеряли АД ртутным сфигмоманометром со стандартной манжетой. По результатам двух измерений рассчитывался средний показатель, который и включался в анализ исследования.

В группу больных АГ относили лиц, у которых средний показатель систолического АД (САД) был ≥ 140 мм рт.ст.; диастолического АД (ДАД) ≥ 90 мм рт.ст., а также те лица, у которых на момент скрининга отмечались нормальные уровни АД, но получавшие АГТ либо прекратившие лечение не позднее 2-х нед. ко времени визита. Таким образом, АГ была диагностирована у 410 участников первичного скрининга.

На втором этапе наблюдения в 2022г проводили анализ общей и сердечно-сосудистой смертности, изучалось влияние АГ на риск смерти от всех причин и от ССЗ — инфаркт миокарда, другие формы ишемической болезни сердца, острого нарушения мозгового кровообращения и дру-

гие ССЗ. Жизненный статус и причина смерти установлены по данным архива Комитета ЗАГС администрации Томской области. За 34 года наблюдения выявлено 556 случаев смерти, из них 244 от сердечно-сосудистых причин. Жизненный статус установлен для 1409 респондентов, доля утери составила 8,86%. Для лиц, выбывших из наблюдения, определяли эпидемиологическую дату дожития.

База данных сформирована в программе Microsoft Excel. Статистическая обработка проведена в программе Statistica 13.5. Для выявления значимости АГ в формировании риска смерти рассчитывался относительный риск (ОР) смерти (с помощью программы KRelRisk 1.0), рассчитывался 95% доверительный интервал (ДИ). Полученные результаты исследования описаны с использованием построения таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона и теста Фишера, указанием абсолютных и относительных частот выявления признаков. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

За 34 года наблюдения кумулятивный показатель смертности от всех причин составил 35,96 (48,25% среди мужчин, 27,54% среди женщин), смертности от кардиоваскулярных заболеваний — 15,78% (20,79% среди мужчин, 12,33% среди женщин).

Анализ данных, полученных в ходе исследования, обнаружил значительное влияние АГ на общую смертность: ОР смерти в общей когорте мужчин и женщин составил 1,88 ($p < 0,001$); в младшей возрастной группе этот показатель составил 2,03, в старшей — 1,32. Среди мужчин с АГ риск смерти от всех причин увеличивался в 1,44 раз, в возрастной группе 20-39 лет в 1,57 раз. Среди женщин АГ

Таблица 2

ОР смерти от ССЗ в зависимости от наличия АГ

Пол	Возраст (лет)	АГ	N	Смертность от ССЗ			χ^2	p	ОР	95% ДИ
				1000 ЧЛН	n	%				
Оба пола	20-39	нет	721	1,5	33	4,6	21,80	<0,001	1	2,00-5,79
		есть	122	5,8	19	15,6			3,40	
	40-59	нет	415	8,0	90	21,7	16,14	<0,001	1	1,28-2,08
		есть	288	14,5	102	35,4			1,63	
	20-59	нет	1136	3,7	123	10,8	79,13	<0,001	1	2,18-3,41
		есть	410	11,7	121	29,5			2,73	
Мужчины	20-39	нет	268	3,4	26	9,7	4,38	<0,05	1	1,05-3,67
		есть	63	8,0	12	19,0			1,96	
	40-59	нет	182	12,4	56	30,8	0,02	0,877	1	0,73-1,45
		есть	117	14,2	37	31,6			1,03	
	20-59	нет	450	6,7	82	18,2	6,32	<0,05	1	1,10-2,03
		есть	180	11,9	49	27,2			1,49	
Женщины	20-39	нет	453	0,5	7	1,5	20,90	<0,001	1	2,79-21,12
		есть	59	4,0	7	11,9			7,68	
	40-59	нет	233	5,0	34	14,6	29,24	<0,001	1	1,81-3,75
		есть	171	14,6	65	38,0			2,61	
	20-59	нет	686	2,0	41	6,0	102,18	<0,001	1	3,68-7,46
		есть	230	11,6	72	31,3			5,24	

Примечание: N — общее количество лиц с данным статусом ФР, n — количество умерших, АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ОР — относительный риск, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЧЛН — человеко-лет наблюдений.

оказывала еще более значимое влияние на формирование риска смерти от всех причин: среди всех женщин ОР составил 2,46, в младшей возрастной группе — 2,32, в старшей — 1,57 (таблица 1).

Изучение влияния повышенного АД на риск смерти от ССЗ обнаружило тенденции той же направленности: в общей популяции ОР составил 2,73 ($p < 0,001$). Анализ показателя в возрастных группах обнаружил, что АГ как предиктор смерти от ССЗ более значим для лиц младшей возрастной группы (ОР — 3,4), по сравнению с группой 40-59 лет (ОР — 1,63) (таблица 2).

При анализе в группах мужчин и женщин выявлено значимое неблагоприятное влияние АГ на формирование сердечно-сосудистой патологии для женщин (ОР — 5,24; $p < 0,001$), особенно в возрастной группе 20-39 лет (ОР — 7,68, $p < 0,001$). Риск смерти от ССЗ в старшей возрастной группе женской части когорты составил 2,61 ($p < 0,001$). Среди мужчин повышенное АД увеличивало ОР смерти от ССЗ до 1,49 ($p < 0,05$), в младшей возрастной группе до 1,96 ($p < 0,05$). В старшей возрастной группе получены статистически недостоверные показатели ($p > 0,05$). Вместе с тем, в выделенной подгруппе мужчин 40-59 лет, повышение САД ≥ 60 мм рт.ст. способствовало возрастанию риска смерти от ССЗ в 2,08 ($p < 0,001$) (таблица 2).

Сравнительный анализ ОР смерти между мужчинами и женщинами показал, что у мужчин, страдающих АГ, ОР смерти от всех причин в 1,24 раза выше ($p < 0,05$), чем в группе женщин гипертоников — в младшей возрастной группе в 1,81

раза ($p < 0,05$). Различия показателей сердечно-сосудистой смертности не достигали статистической значимости.

Изучение смертности от некардиоваскулярных причин обнаружило повышение ОР смерти в 1,39 раза среди лиц с установленной АГ по сравнению с имевшими исходно нормальные значения АД (таблица 3). Эта же закономерность наблюдалась и в подгруппе мужчин. В женской части когорты не установлено связи между предшествовавшей АГ и риском смерти от некардиоваскулярных причин.

При анализе средних значений АД у выживших и умерших к моменту завершения 34-летнего наблюдения выявлены значимые различия: уровень САД и ДАД достоверно выше у умерших (как от всех причин, так и от ССЗ) во всех половозрастных группах. В наблюдении не выявлено значимой разницы в уровнях ДАД среди умерших и выживших мужчин 40-59 лет (таблицы 4, 5).

При гендерном анализе показано, что у выживших мужчин значения АД достоверно превышают таковые у женщин (САД — в младшей возрастной группе, ДАД — во всех изучаемых возрастных группах), в то время как среди умерших наблюдается обратная ситуация: показатели САД среди умерших женщин значительно превышают САД умерших мужчин (различия в уровне ДАД статистически недостоверны).

При анализе выживаемости в зависимости от наличия или отсутствия АГ установлено, что 34-летняя вероятность выжить у лиц с исходно нормальным уровнем АД составляла 70,9%, в то вре-

Таблица 3

ОР смерти от некардиоваскулярных причин в зависимости от наличия АГ

Пол	АГ	N	Смертность не от ССЗ			χ^2	p	ОР	95% ДИ
			1000 ЧЛН	n	%				
Оба пола	нет	1136	6,3	208	18,3	9,31	<0,01	1	1,13-1,70
	есть	410	10,1	104	25,5			1,39	
Мужчины	нет	450	9,1	111	24,7	6,17	<0,05	1	1,08-1,81
	есть	180	15,1	62	34,4			1,40	
Женщины	нет	686	4,6	97	14,1	2,27	0,132	1	0,93-1,80
	есть	230	6,8	42	18,3			1,29	

Примечание: N — общее количество лиц с данным статусом ФР, n — количество умерших, АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ОР — относительный риск, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЧЛН — человеко-лет наблюдений.

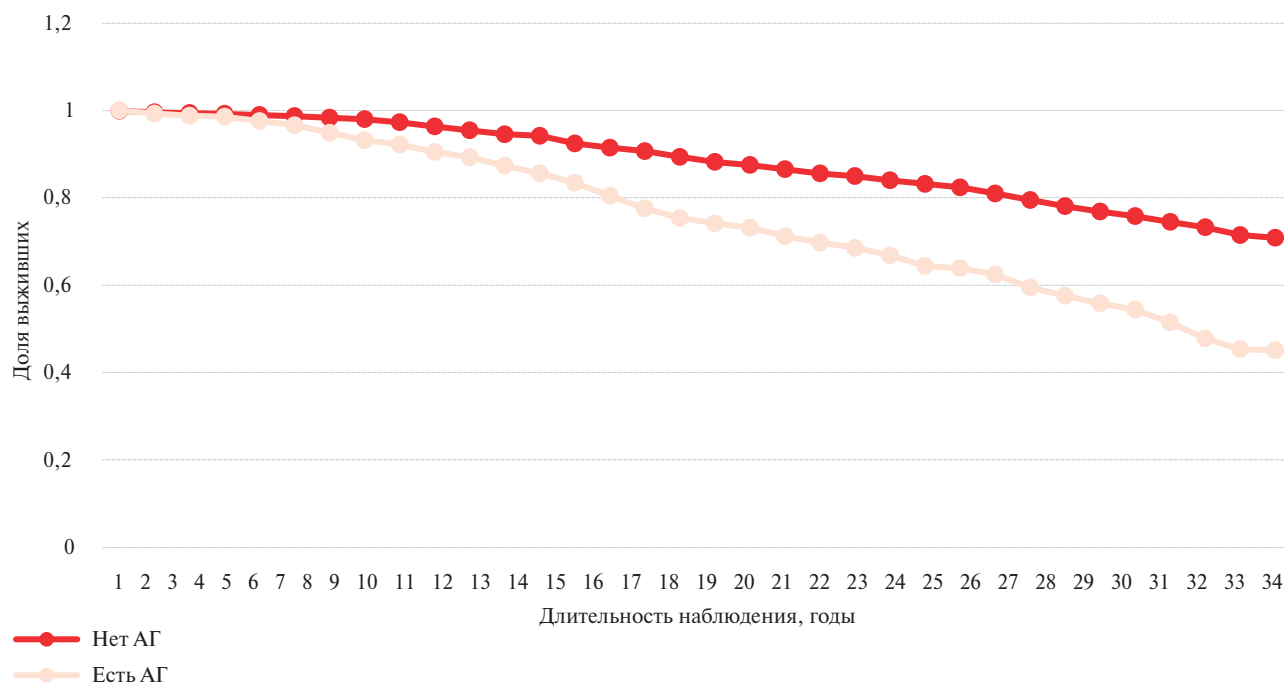


Рис. 1 График вероятностной модели 34-летней выживаемости мужчин и женщин 20-59 лет в зависимости от наличия или отсутствия АГ. Примечание: АГ — артериальная гипертензия.

мя как повышение АД уменьшает шансы остаться в живых через 34 года до 45,1% (рисунок 1).

Обсуждение

Результаты 34-летнего наблюдения за выделенной когортой неорганизованной популяции г. Томска демонстрируют значительное влияние АГ на риск смерти от ССЗ и всех причин, за исключением группы мужчин 40-59 лет. На важную роль АГ в формировании риска смерти указывает также выявленная зависимость между средними величинами АД и показателями смертности, а также значительные различия, обнаруженные при изучении прогноза выживаемости — среди лиц с АГ (45,1%) и лиц с исходно нормальным АД (70,9%).

Ранее нами получены результаты 27-летнего наблюдения когорты, согласно которым АГ повышала риск смерти от всех причин в 2,2 раза, от ССЗ в 3,4 раза [11]. В настоящем отчете, основанном на

данных 34-летнего наблюдения, АГ повышает риск смерти от всех причин в 1,9 раза, а от ССЗ в 2,7 раза. Наблюдаемое снижение значимости вклада АГ в риск смерти отчасти может быть объяснено тем, что при длительном наблюдении в когортах, сформированных по принципу наличия или отсутствия АГ, неизбежен тренд на выравнивание — в группах лиц с АГ происходит более раннее выбывание из когорты больных с тяжелым, неконтролируемым течением АГ, связанным с другими ФР ССЗ; а в группах, в которые исходно были включены лица с нормальным АД, за период наблюдения формируются новые случаи АГ. В публикации, основанной на материалах 17-летнего наблюдения, сообщают о том, что в группе лиц с нормотонией новые случаи АГ выявлены у 37,7% мужчин и женщин [12].

Однако это не объясняет различий вклада АГ в риск смерти между младшей и старшей возраст-

Таблица 4

Средние значения САД, выявленные при первичном исследовании (1988-1991гг), у выживших и умерших в 34-летнем наблюдении (M±SD)

Жизненный статус ко дню завершения наблюдения									
Возрастные группы (лет)	Живы			Умерли от всех причин			Умерли от ССЗ		
	муж	жен	муж и жен	муж	жен	муж и жен	муж	жен	муж и жен
20-39	120,03±12,14 ^{§§}	116,45±13,88	117,63±13,43	124,34±17,66 ^{**}	121,06±19,88 [*]	123,11±18,54 ^{***}	129,21±19,67 ^{***}	130,43±21,64 ^{***}	129,54±20,01 ^{***#}
40-59	126,55±16,26	127,61±19,22	127,26±18,27	134,15±17,77 ^{***}	140,72±25,46 ^{***§§}	137,38±22,11 ^{***}	135,91±19,45 ^{***}	146,48±26,64 ^{***§§}	141,36±23,97 ^{***#}
20-59	122,23±13,99	120,17±16,70	120,85±15,88	130,44±18,33 ^{***}	135,33±25,58 ^{***§§}	132,66±22,03 ^{***}	133,97±19,68 ^{***}	144,50±26,53 ^{***#§§§}	138,84±23,65 ^{***###}

Примечание: M±SD — среднее ± стандартное отклонение; муж — мужчины, жен — женщины, * — сравнение между умершими и живыми, § — сравнение между мужчинами и женщинами, # — сравнение между умершими от всех причин и от ССЗ; * — p<0,05, ** — p<0,01, *** — p<0,001; # — p<0,05, ## — p<0,01, §§ — p<0,01, §§§ — p<0,001. ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Таблица 5
Средние значения ДАД, выявленные при первичном исследовании (1988-1991 гг) у выживших и умерших в 34-летнем наблюдении (M±SD)

Жизненный статус ко дню завершения наблюдения									
Возрастные группы (лет)	Живы			Умерли от всех причин			Умерли от ССЗ		
	муж	жен	муж и жен	муж	жен	муж и жен	муж	жен	муж и жен
20-39	77,41±11,73 ^{§§}	75,16±9,99	75,90±10,17	81,66±13,27 ^{**}	78,33±13,28 [*]	80,41±13,34 ^{***}	84,74±15,02 ^{***}	84,21±16,87 ^{**}	84,60±15,34 ^{***}
40-59	84,81±11,29 [§]	82,03±11,34	82,95±11,53	86,77±12,36	87,25±12,79 ^{***}	87,01±12,56 ^{***}	86,41±12,32	89,81±13,06 ^{***}	88,16±12,79 ^{***}
20-59	79,90±11,39 ^{§§}	77,45±10,94	78,26±11,15	84,84±12,93 ^{***}	84,81±13,50 ^{***}	84,83±13,18 ^{***}	85,95±13,12 ^{***}	89,11±13,63 ^{***#}	87,40±13,43 ^{***#}

Примечание: M±SD — среднее ± стандартное отклонение; муж — мужчины, жен — женщины, * — сравнение между умершими и живыми, § — сравнение между мужчинами и женщинами, # — сравнение между умершими от всех причин и от ССЗ; * — p<0,05, ** — p<0,01, *** — p<0,001; # — p<0,05, ## — p<0,01, §§ — p<0,01, §§§ — p<0,001. ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

ными группами когорты на этапе 34-летнего наблюдения. Можно предположить, что с возрастом увеличивается роль других факторов, возможно связанных с механизмами старения организма и оказывающих влияние на смертность. Поставленный вопрос требует дальнейшего изучения.

Таким образом, представленные нами результаты демонстрирует высокую значимость АГ как ФР, оказывающего влияние на риск смерти от ССЗ и от всех причин в течение длительного периода, что соответствует результатам исследований, выполненных в России и в других странах мира [2, 3, 6]. Согласно крупному систематическому анализу изучения глобального бремени болезней в 195 странах с 1990 по 2017гг АГ признана ведущим ФР, на долю которого приходилось наибольшее количество потерянных лет жизни, а также лет жизни, скорректированных по нетрудоспособности [2]. А по результатам проспективного исследования, проведенного в США в период с 1999 по 2016гг, за 17-летний период наблюдения 1079913 случаев смерти были следствием влияния повышенного АД. При этом отмечается тенденция к росту уровня смертности за время исследования с 36,4 до 41,8% на 100 тыс. человек. Учитывая возрастные группы, наибольший процентный прирост произошел в возрастных группах 35-44 лет (74,1%), 45-54 лет (87,3%) и 55-64 лет (68,4%) [13].

Вместе с тем выяснилось, что женщины с повышенным АД имеют значительно более высокие показатели ОР смерти по сравнению с мужчинами, особенно по причине ССЗ. Так, вероятность смерти от всех причин среди женщин с повышенным АД составляет 2,5, от ССЗ — 5,2, а среди мужчин — 1,44 и 1,4, соответственно. Такое соотношение рисков может быть обусловлено чаще выявляющимся у женщин сочетанием АГ с другими метаболическими нарушениями, а также гормональными колебаниями, ассоциированными с приемом контрацептивов, изменениями в менопаузальном периоде [9, 11, 14]. Наряду с этим среди мужчин чаще встречаются ФР образа жизни — курение и злоупотребление алкоголем, которые могут не оказывать влияния на уровни АД, но вносить, особенно при их сочетании друг с другом, значительный вклад в общую и сердечно-сосудистую смертность [15]. Так, согласно результатам настоящего исследования, среди мужчин смертность от ССЗ выше, чем среди женщин, а смертность среди мужчин, страдающих АГ, выше, чем среди женщин, имеющих повышенные значения АД.

Долгосрочное наблюдение подтвердило, что основной причиной смерти людей с повышенными показателями АД являются ССЗ. Вместе с тем, получены данные, указывающие на значимость АГ для формирования риска смерти от некардиоваскулярных причин. Среди них наиболее частыми

были онкологические, бронхолегочные заболевания и травма. Влияние повышенного АД на эти конечные точки требует дальнейшего изучения. Вместе с тем, недавние исследования показали, что пептид ангиотензин II, оказывающий выраженное вазоконстрикторное действие и способствующий повышению АД, также участвует в выработке фактора роста эндотелия сосудов. Последний стимулирует ангиогенез и действуют как аутокринный фактор роста, избыточно выделяемый при злокачественных опухолях. Повышенный окислительный стресс, вызываемый АГ, также обладает проонкогенным эффектом [16]. В 12-летнем когортном проспективном исследовании с участием 577799 пациентов убедительно продемонстрирована связь между повышением АД и риском смерти от рака, особенно среди мужчин [17].

АГ относится к модифицируемым ФР ССЗ, и снижение его влияния на популяционном и индивидуальном уровне будет способствовать уменьшению риска смерти. Значимым ресурсом профилактики ССЗ является комплекс медико-социальных мер, направленных на снижение распространенности ФР образа жизни и метаболических предикторов (избыточной массы тела и ожирения, гипергликемии и сахарного диабета, дислипидемии), т.к. сочетание АГ с другими ФР значительно повышает вероятность сердечно-сосудистой и общей смерти [18-20]. Важным направлением работы в решении проблемы АГ и преждевременной смерти является своевременная диагностика АГ, расширение охвата лечением и повышение его эффективности. О недостаточной эффективности лечения больных АГ свидетельствуют результаты исследования ЭССЕ-РФ и ЭССЕ-РФ2, согласно которым целевых уровней АД достигают только половина из числа лиц, получающих АГТ [7]. Этот факт указывает на необходимость более качественного подбора врачами АГТ и целесообразность обязательного включения пациентов с неконтролируемой АГ в систему диспансерного наблюдения [2, 7]. Неудовлетворительность долгосрочного контроля АД, вероятно, связана и с недостаточной эффективностью современных антигипертензивных препаратов, не охватывающих весь спектр механизмов генеза АГ. В настоящее время имеются обширные экспериментальные, а также клинические доказательства того, что АГ патогенетически связана с дисфункцией эндотелия, процессами воспаления, активацией иммунных клеток, окислительным стрессом [21, 22]. Дальнейшее глубокое изучение этих и других механизмов формирования АГ в последующем создаст основу для разработки новых классов АГТ, что позволит более эффективно контролировать течение этой патологии. Решение вопросов профилактики АГ, а в случае развития заболевания достижение устойчивых целевых значений АД, позволит снизить показатели общей и кардиоваскулярной смертности.

Ограничения исследования. Одним из несомненных преимуществ проведенного исследования является его продолжительность, которая позволяет оценить прогностическую значимость ФР, сохраняющуюся на протяжении длительного периода наблюдения, что делает исследование уникальным. Вместе с тем, при проведении длительных проспективных исследований в когортах, сформированных по принципу наличия или отсутствия ФР, неизбежен тренд на выравнивание — в группах лиц с ФР происходит более раннее выбывание из когорты лиц с более тяжелыми проявлениями ФР ССЗ, а в группах, в которые исходно были включены лица с отсутствием ФР, за период наблюдения формируются новые случаи ФР. Кроме того, в данном исследовании не учитывалось влияние АГТ на формирование риска смерти.

Заключение

Результаты 34-летнего когортного проспективного исследования подтверждают значительное влия-

ние АГ на формирование риска смерти. АГ повышает риск смерти от всех причин в 1,9 раза, от ССЗ в 2,7 раза.

Среди мужчин смертность от ССЗ выше, чем среди женщин, а смертность среди мужчин, страдающих АГ, выше, чем среди женщин, имеющих повышенные значения АД.

Женщины с АГ имеют значительно более высокие показатели ОР общей (ОР 2,5) и сердечно-сосудистой (ОР 5,2) смерти в сравнении с женщинами с нормальными значениями АД. В мужской части когорты показатели ОР составили 1,44 и 1,4, соответственно.

34-летняя выживаемость у лиц с исходно нормальными показателями АД составила 70,9%, с повышенными — 45,1%.

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

Литература/References

1. Zhou B, Perel P, Mensah GA, et al. Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18:785-802. doi:10.1038/s41569-021-00559-8.
2. GBD Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2018;392:1923-94. doi:10.1016/S0140-6736(18)32225-6.
3. Kaveshnikov VS, Trubacheva IA, Serebryakova VN. Factors, associated with effective control of arterial hypertension in the general working-age population. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2022;28(5):546-56. (In Russ.) Кавешников В.С., Трубачева И.А., Серебрякова В.Н. Факторы, связанные с эффективностью контроля артериальной гипертензии в общей популяции трудоспособного возраста. *Артериальная гипертензия*. 2022;28(5):546-56. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-5-546-556.
4. Murakami Y, Hozawa A, Okamura T, et al. Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan Research Group (EPOCH-JAPAN). Relation of blood pressure and all-cause mortality in 180,000 Japanese participants: pooled analysis of 13 cohort studies. *Hypertension*. 2008;51(6):1483-91. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.102459.
5. Balanova JA, Shalnova SA, Kutsenko VA, et al. Population aspects of arterial hypertension therapy. Focus on fixed combinations. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2022;28(5):482-91. (In Russ.) Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Куценко В.А. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Популяционные аспекты терапии артериальной гипертензии. Фокус на фиксированные комбинации. *Артериальная гипертензия*. 2022;28(5):482-91. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-5-482-491.
6. Balanova YuA, Shalnova SA, Kutsenko VA, et al. Contribution of hypertension and other risk factors to survival and mortality in the Russian population. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):3003. (In Russ.) Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Куценко В.А. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Вклад артериальной гипертензии и других факторов риска в выживаемость и смертность в российской популяции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):3003. doi:10.15829/1728-8800-2021-3003.
7. 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.
8. Zhou D, Xi B, Zhao M, et al. Uncontrolled hypertension increases risk of all-cause and cardiovascular disease mortality in US adults: the NHANES III Linked Mortality Study. *Sci Rep*. 2018;8(1):9418. doi:10.1038/s41598-018-27377-2.
9. Erina AM, Rotar OP, Solntsev VN, et al. Epidemiology of Arterial Hypertension in Russian Federation — Importance of Choice of Criteria of Diagnosis. *Kardiologiya*. 2019;59(6):5-11. (In Russ.) Ерина А.М., Ротарь О.П., Солнцев В.Н. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в Российской Федерации — важность выбора критериев диагностики. *Кардиология*. 2019;59(6):5-11. doi:10.18087/cardio.2019.6.2595.
10. Turusheva AV, Kotovskaya YuV, Frolova EV, et al. The impact of hypertension on mortality and the risk of developing geriatric syndromes. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2022;28(4):419-27. (In Russ.) Турушева А.В., Котовская Ю.В., Фролова Е.В. и др. Влияние артериальной гипертензии на смертность и развитие гериатрических синдромов. *Артериальная гипертензия*. 2022;28(4):419-27. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-4-419-427.
11. Ivanova AYU, Dolgalev IV. Impact of Arterial Hypertension on the Formation of the Risk of Mortality. Results of a 27-Year Prospective Study. *Kardiologiya*. 2018;58(9):5-11. (In Russ.) Иванова А.Ю., Долгалева И.В. Влияние артериальной гипер-

- тензии на формирование риска смертности по результатам 27-летнего проспективного исследования. Кардиология. 2018;58(9):5-11. doi:10.18087/cardio.2018.9.10168.
12. Dolgalev IV, Obratsov VV, Tsimbaliuk IV, et al. The Natural Trends, Treatment, and Control of Arterial Hypertension (according to the Results of a 17-year Prospective Study. Profilakticheskaya Meditsina. 2011;3:41-5. (In Russ.) Долгалеv И. В., Образцов В. В., Цимбалиук И. В. и др. Естественная динамика, лечение и контроль артериальной гипертензии (по результатам 17-летнего проспективного исследования). Профилактическая медицина 2011;3:41-5.
13. Forrester SJ, Dolmatova EV, Griendling KK. An acceleration in hypertension-related mortality for middle-aged and older Americans, 1999-2016: An observational study. PLoS ONE. 2020;15(1):e0225207. doi:10.1371/journal.pone.0225207.
14. Imaeva AE, Balanova YA, Kapustina AV, et al. Associations between blood pressure and mortality among middle-aged and elderly men and women: a cohort study. Ekologiya cheloveka (Human Ecology). 2020;27(9):49-56. (In Russ.) Имаева А. Э., Баланова Ю. А., Капустина А. В. и др. Влияние артериального давления на смертность мужчин и женщин среднего и пожилого возраста: когортное исследование. Экология человека. 2020;27(9):49-56. doi:10.33396/1728-0869-2020-9-49-56.
15. Ivanova AYU, Dolgalev IV. Composition of Death Risk according to Behavioral Factors (Smoking, Alcohol Consumption) by the Results of 27-year Prospective Study. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(5):40-5. (In Russ.) Иванова А. Ю., Долгалеv И. В. Формирование риска смертности в зависимости от поведенческих факторов (курение, потребление алкоголя) по результатам 27-летнего проспективного исследования. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(5):40-5. doi:10.15829/1728-8800-2017-5-40-45.
16. Badila E, Japie C, Vrabie AM, et al. Cardiovascular Disease as a Consequence or a Cause of Cancer: Potential Role of Extracellular Vesicles. Biomolecules. 2023;13(2):321. doi:10.3390/biom13020321.
17. Stocks T, Van Hemelrijck M, Manjer J, et al. Blood Pressure and Risk of Cancer Incidence and Mortality in the Metabolic Syndrome and Cancer Project. Hypertension. 2012;59:802-10. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.189258.
18. Dolgalev IV, Ivanova AYU, Obratsov VV, et al. Combined Effect of Hypertension and Alcohol Consumption on the Risk of Death (27-Year Cohort Prospective Study). Kardiologiya. 2021;61(1):36-43. (In Russ.) Долгалеv И. В., Иванова А. Ю., Образцов В. В. и др. Сочетанное влияние артериальной гипертензии и употребления алкоголя на риск смерти (27 летнее когортное проспективное исследование). Кардиология. 2021;61(1):36-43. doi:10.18087/cardio.2021.1.1291.
19. Leone A. Smoking and Hypertension. J Cardiol Curr Res. 2015; 2(2):00057. doi:10.15406/jccr.2015.02.00057.
20. Dolgalev IV, Brazovskaya NG, Ivanova AYU, et al. Impact of hypertension, overweight, hypertriglyceridemia and their combination for mortality rate according to the results of a 27-year cohort prospective study. Kardiologiya. 2019;59(11S):44-52. (In Russ.) Долгалеv И. В., Бразовская Н. Г., Иванова А. Ю. и др. Влияние артериальной гипертензии, избыточной массы тела, гипертриглицеридемии и их сочетания на смертность по результатам 27-летнего когортного проспективного исследования. Кардиология. 2019;59(11S):44-52. doi:10.18087/cardio.n344.
21. Patrick DM, Van Beurden JP, Kirabo A. The role of inflammation in hypertension: novel concepts. Curr Opin Physiol. 2021;19:92-8. doi:10.1016/j.cophys.2020.09.016.
22. Touyz RM, Rios FJ, Alves-Lopes R, et al. Oxidative Stress: A Unifying Paradigm in Hypertension. Can J Cardiol. 2020;36(5):659-70. doi:10.1016/j.cjca.2020.02.081.

Гендерные различия структурно-функционального состояния микроциркуляторного русла кожи у лиц с впервые выявленной артериальной гипертензией

Федорович А.А.^{1,2}, Горшков А.Ю.¹, Королев А.И.¹, Омеляненко К.В.¹, Дадаева В.А.^{1,3}, Михайлова М.А.¹, Чашин М.Г.¹, Драпкина О.М.¹

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ²ФГБУ ГНЦ РФ "Институт медико-биологических проблем" РАН. Москва; ³ФГАОВУ ВО "Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы". Москва, Россия

Цель. Определить гендерные различия структурно-функционального состояния различных звеньев микрососудистого русла кожи у лиц с впервые выявленной артериальной гипертензией.

Материал и методы. В исследование включены 124 мужчины и 42 женщины трудоспособного возраста с низким или умеренным сердечно-сосудистым риском и впервые выявленной артериальной гипертензией. Микрососудистое русло кожи исследовали на левой верхней конечности одновременно тремя методами: 1) компьютерной видеокапилляроскопией; 2) лазерной доплеровской флоуметрией; 3) фотоплетизмографией.

Результаты. По данным видеокапилляроскопии у мужчин ниже, чем у женщин функциональная плотность капиллярной сети — 79 vs 89 кап/мм² ($p < 0,05$), ниже структурная плотность капиллярной сети — 109 vs 128 кап/мм² ($p < 0,0005$), больше размер перикапиллярной зоны — 109 vs 97 мкм ($p < 0,005$) и выше соотношение функциональная плотность капиллярной сети/структурная плотность капиллярной сети — 0,75 vs 0,70 ($p < 0,005$). При лазерной доплеровской флоуметрии в коже среднего пальца у мужчин выше уровень тканевой перфузии (18,42 vs 16,35 перфузионных единиц (пф), $p < 0,05$), выше вклад в общую спектральную мощность отраженного сигнала эндотелиального (24,77 vs 16,32%, $p < 0,01$) и нейрогенного (25,92 vs 18,21%, $p < 0,05$) механизмов регуляции микрокровотока, выше уровень констрикторной реакции микрососудов при дыхательной пробе (50 vs 33%, $p < 0,0001$). У женщин выше показатель эндотелиального тонуса — 2,63 vs 2,21 пф ($p < 0,01$), нейрогенного тонуса — 2,39 vs 2,12 пф ($p < 0,05$), уровень внутрисосудистого сопротивления — 0,78 vs 0,65 пф ($p < 0,05$) и уровень постокклюзионной реактивной гиперемии — 123,5 vs 112,5% ($p < 0,05$). По данным фотоплетизмографии у мужчин нормированный индекс аугментации ниже, чем у женщин — 5,6 vs 16,8% ($p < 0,0001$).

Заключение. Женщины, несмотря на большую плотность капиллярной сети, имеют более низкий уровень тканевой перфузии, выше тонус эндотелиального и нейрогенного механизмов регуляции микрокровотока, выше внутрисосудистое сопротивление. На этом фоне констрикторная реакция микрососудов кожи у женщин ниже, выше дилататорный резерв и индекс аугментации.

Ключевые слова: впервые выявленная артериальная гипертензия, микроциркуляция, гендерные различия, капилляроскопия, лазерная доплеровская флоуметрия, фотоплетизмография.

Отношения и деятельность. Работа выполнена без задействования грантов и финансовой поддержки от общественных, некоммерческих и коммерческих организаций. Источник финансирования — федеральный бюджет (государственное задание МЗ РФ, НИР № 121021100129-2).

Поступила 08/08-2023

Рецензия получена 12/08-2023

Принята к публикации 22/08-2023



Для цитирования: Федорович А.А., Горшков А.Ю., Королев А.И., Омеляненко К.В., Дадаева В.А., Михайлова М.А., Чашин М.Г., Драпкина О.М. Гендерные различия структурно-функционального состояния микроциркуляторного русла кожи у лиц с впервые выявленной артериальной гипертензией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(8):3696. doi:10.15829/1728-8800-2023-3696. EDN MMGEQH

Sex differences in skin microvascular structure and function in persons with newly diagnosed hypertension

Fedorovich A.A.^{1,2}, Gorshkov A.Yu.¹, Korolev A.I.¹, Omelyanenko K.V.¹, Dadaeva V.A.^{1,3}, Mikhailova M.A.¹, Chashchin M.G.¹, Drapkina O.M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Institute of Biomedical Problems. Moscow; ³Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. Moscow, Russia

Aim. To determine sex differences in the structural and functional state of skin microcirculation in individuals with newly diagnosed hypertension.

Material and methods. The study included 124 men and 42 women of working age with low or moderate cardiovascular risk and newly

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: faa-micro@yandex.ru

[Федорович А.А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории микроциркуляции и регионарного кровообращения, с.н.с. лаборатории вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы, ORCID: 0000-0001-5140-568X, Горшков А.Ю. — к.м.н., руководитель лаборатории микроциркуляции и регионарного кровообращения, ORCID: 0000-0002-1423-214X, Королев А.И. — м.н.с. лаборатории микроциркуляции и регионарного кровообращения, ORCID: 0000-0001-9830-8959, Омеляненко К.В. — лаборант-исследователь отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-7948-4866, Дадаева В.А. — к.м.н., н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, н.с., ORCID: 0000-0002-0348-4480, Михайлова М.А. — н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0001-8089-8970, Чашин М.Г. — к.м.н., н.с. лаборатории микроциркуляции и регионарного кровообращения, ORCID: 0000-0001-6292-3837, Драпкина О.М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

diagnosed hypertension. Skin microcirculation was examined on the left upper limb simultaneously by three methods: 1) video capillaroscopy; 2) laser Doppler flowmetry; 3) photoplethysmography.

Results. According to video capillaroscopy, in men compared to women, the functional and structural capillary density is lower — 79 vs 89 cap/mm² ($p<0,05$) and 109 vs 128 cap/mm² ($p<0,0005$), respectively, while pericapillary area size and functional/structural capillary density ratio are higher 109 vs 97 μm ($p<0,005$) and 0,75 vs 0,70 ($p<0,005$), respectively. Laser Doppler flowmetry of middle finger skin in men revealed higher level of tissue perfusion (18,42 vs 16,35 perfusion units (pf), $p<0,05$), the contribution to the total spectral power of reflected endothelial signal (24,77 vs 16,32%, $p<0,01$) and neurogenic (25,92 vs 18,21%, $p<0,05$) mechanisms of microcirculation regulation, the level of constrictor reaction of microvessels during the respiratory test (50 vs 33%, $p<0,05$, 0001). Women had higher endothelial tone (2,63 vs 2,21 pF ($p<0,01$)), neurogenic tone (2,39 vs 2,12 pF ($p<0,05$)), intravascular resistance (0,78 vs, 0,65 pF $p<0,05$) and post-occlusive reactive hyperemia (123,5 vs 112,5% ($p<0,05$)). According to photoplethysmography, the normalized augmentation index in men is lower than in women — 5,6 vs 16,8% ($p<0,0001$).

Conclusion. Women, despite the greater capillary density, have a lower level of tissue perfusion, higher tone of the endothelial and neurogenic mechanisms of microcirculation regulation, higher intravascular resistance. The constrictor reaction of skin microvessels in women is lower, while the dilator reserve and augmentation index are higher.

Keywords: newly diagnosed hypertension, microcirculation, sex differences, capillaroscopy, laser Doppler flowmetry, photoplethysmography.

Relationships and Activities. The work was carried out without the involvement of grants and financial support from public, non-profit and profit organizations. The source of funding is the federal budget (state assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation № 121021100129-2).

Fedorovich A. A.* ORCID: 0000-0001-5140-568X, Gorshkov A. Yu. ORCID: 0000-0002-1423-214X, Korolev A. I. ORCID: 0000-0001-9830-8959, Omelyanenko K. V. ORCID: 0000-0002-7948-4866, Dadaeva V. A. ORCID: 0000-0002-0348-4480, Mikhailova M. A. ORCID: 0000-0001-8089-8970, Chashchin M. G. ORCID: 0000-0001-6292-3837, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
faa-micro@yandex.ru

Received: 08/08-2023

Revision Received: 12/08-2023

Accepted: 22/08-2023

For citation: Fedorovich A. A., Gorshkov A. Yu., Korolev A. I., Omelyanenko K. V., Dadaeva V. A., Mikhailova M. A., Chashchin M. G., Drapkina O. M. Sex differences in skin microvascular structure and function in persons with newly diagnosed hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(8):3696. doi:10.15829/1728-8800-2023-3696. EDN MMGEQH

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АО — артериальная окклюзия, ВКС — видеокапилляроскопия, ДП — дыхательная констрикторная проба, ИМТ — индекс массы тела, ЛДФ — лазерная доплеровская флоуметрия, МТ — миогенный тонус, МЦР — микроциркуляторное русло, НТ — нейрогенный тонус, ОБ — окружность бедер, ОСМ — общая спектральная мощность, ОТ — окружность талии, ПЗ — перикапиллярная зона, пф — перфузионные единицы, САД — систолическое АД, СМАД — суточное мониторирование АД, СПКС — структурная плотность капиллярной сети, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФПГ — фотоплетизмография, ФПКС — функциональная плотность капиллярной сети, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭТ — эндотелиальный тонус, АИр75 — индекс аугментации, нормированный на ЧСС 75 уд./мин, R — внутрисосудистое сопротивление, RI — индекс отражения, SpO₂ — насыщение крови кислородом, SI — индекс жесткости.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- У женщин, относительно мужчин, артериальная гипертензия развивается не просто позже, а в принципе иначе.

Что добавляют результаты исследования?

- При комплексном неинвазивном исследовании различных отделов микрососудистого русла кожи на ранней стадии развития артериальной гипертензии у женщин, относительно мужчин, выявлено доминирование нарушений вазомоторной функции микрососудистого эндотелия и симпатической регуляции тонуса резистивных микрососудов.

Key messages

What is already known about the subject?

- In women, relative to men, hypertension develops not just later, but in principle differently.

What might this study add?

- In a comprehensive non-invasive study of skin microcirculation at an early stage of hypertension in women, relative to men, vasomotor function disorders of the microvascular endothelium and sympathetic tone regulation of resistance microvessels dominated.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ), как один из ведущих факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), cerebrovasкулярных болезней и поражения почек, по-прежнему остается самым распространенным хроническим неинфекционным заболеванием. По данным исследования ЭССЕ-РФ2 (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска

в регионах Российской Федерации. Второе исследование), стандартизированная по возрасту распространенность АГ в РФ составила 44,2%, статистически значимо выше у мужчин (49,1%), чем у женщин (39,9%) [1]. Кроме гендерных различий в распространенности АГ имеются и существенные половые особенности течения патологии.

У женщин АГ развивается на 10-15 лет позже, чем у мужчин, что связывают с возрастной гормо-

нальной перестройкой. У женщин при АГ чаще встречается дилатация левого предсердия и гипертрофия левого желудочка, которая хуже корригируется на фоне антигипертензивной терапии [2]. У женщин риск ССЗ (инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, инсульт) увеличивается при более низком уровне артериального давления (АД), чем у мужчин [3]. Взаимодействие половых гормонов с ферментами, участвующими в метаболизме антигипертензивных препаратов, влияет на фармакокинетику и фармакодинамику лекарств, их эффективность и побочные эффекты [4]. В частности, у женщин чаще возникают гипонатриемия, гипокалиемия и аритмия при лечении диуретиками, отеки при применении дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов и кашель при приеме ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, в то время как у мужчин чаще возникает подагра при лечении диуретиками и сексуальная дисфункция при лечении β -блокаторами [5].

Результаты, полученные в объединенном анализе длительных индивидуальных измерений АД на протяжении 43 лет (возрастной диапазон 5-98 лет) у 32833 человек в 4-х популяционных когортах в США, продемонстрировали более резкий рост АД у женщин по сравнению с мужчинами уже с третьего десятилетия жизни. Этот ранний гендерный диморфизм, по мнению авторов исследования, может заложить основу для нового понимания развития ССЗ, характерных для людей старшего возраста — у женщин они, как правило, наступают не просто позже, а в целом иначе [6].

Нарушения на уровне микроциркуляторного русла (МЦР) считаются одним из важнейших звеньев патогенеза АГ и поражения органов-мишеней [7-9]. Несмотря на появление в последние два десятилетия большого числа новых методов неинвазивной диагностики системы микроциркуляции у человека, изменения микроциркуляторного кровотока на ранних стадиях АГ изучены недостаточно [10-13], а работы по оценке гендерных различий носят единичный характер [14].

Цель исследования — определение гендерных различий структурно-функционального состояния различных звеньев МЦР кожи у лиц трудоспособного возраста с впервые выявленной АГ.

Материал и методы

В исследование были включены 124 мужчины и 42 женщины трудоспособного возраста (30-60 лет) с впервые выявленной АГ. Группа была сформирована в рамках научно-исследовательской работы "Сердечно-сосудистый континуум", который включает в себя неинвазивное исследование всех отделов сердечно-сосудистой системы от капилляров до сердца. Комплекс исследований занимает не >2,5 ч и включает: 1) компьютерную видеокапилляроскопию (ВКС); 2) двухканальную лазерную доплеровскую флоуметрию (ЛДФ); 3) двухка-

нальную фотоплетизмографию (ФПГ); 4) 4-манжеточную объемную сфигмографию; 5) определение поток-зависимой вазодилатации; 6) ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных и бедренных артерий; 7) эхокардиографию; 8) суточное мониторирование АД (СМАД); 9) электрокардиографию.

Критериями включения в анализируемые группы были: отсутствие жалоб; отсутствие приема каких-либо медикаментозных препаратов на постоянной основе (включая гормональные контрацептивы), низкий или умеренный сердечно-сосудистый риск, индекс массы тела (ИМТ) <30 кг/м², добровольное согласие на участие в исследовании, наличие АГ по данным СМАД. Критерием наличия АГ, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейского общества по артериальной гипертензии (2018), считали среднесуточное АД $\geq 130/80$ мм рт.ст. и/или дневное АД $\geq 135/85$ мм рт.ст. и/или ночное АД $\geq 120/70$ мм рт.ст. [15].

Критериями не включения в исследование были наличие в анамнезе заболеваний сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета или нарушения толерантности к глюкозе, онкологических и дерматологических заболеваний, трансплантации органов, острые инфекционные заболевания, ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²), психические заболевания, ограничивающие адекватное сотрудничество, алкоголизм, прием наркотических препаратов, диффузные болезни соединительной ткани и отказ от дальнейшего участия в исследовании.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (GCP) и принципами Хельсинкской декларации. Все испытуемые дали письменное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом.

Комплекс исследований начинали натощак в 9:00 ч утра в следующей последовательности: 1) осмотр, антропометрия (масса тела, рост, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), расчет ИМТ по формуле Кетле), сбор анамнеза, 3-кратное измерение АД; 2) ВКС на пальцах левой кисти в положении сидя; 3) 4-манжеточная объемная сфигмография в положении лежа; 4) электрокардиография; 5) ЛДФ и ФПГ на левом предплечье, указательном и среднем пальцах левой кисти с констрикторными и дилаторными тестами в положении лежа; 6) забор венозной крови для лабораторных исследований; 7) ультразвуковые методы исследования (поток-зависимая вазодилатация, ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных и бедренных артерий, эхокардиография); 8) СМАД. Клинические характеристики пациентов анализируемых групп приведены в таблице 1.

Для исключения влияния колебания уровня половых гормонов на функциональное состояние микро-сосудов кожи в зависимости от фазы менструального цикла, женщин обследовали в первую фазу цикла (3-9 сут. после окончания *menstris*). Девять (21,4%) женщин имели начальные признаки менопаузы, которые характеризовались только нарушением регулярности менструального цикла. Относительно табакокурения мужчины и женщины распределились следующим образом: курят — 36 (29%)/8 (19%); бросили курить — 46 (37,1%)/13(31%); никогда не курили — 42 (33,9%)/21 (50%), соответственно.

Таблица 1

Клинические характеристики групп

Показатель, М [Q25; Q75]	Мужчины (n=124)	Женщины (n=42)	p
Возраст (лет)	45 [39; 51]	49 [41,25; 52]	0,1184
Рост (см)	178 [173,75; 183]	165,5 [160; 170]	<0,0001
Вес (кг)	83 [76,95; 87,7]	65,25 [60,72; 73,45]	<0,0001
ИМТ (кг/м ²)	26,5 [24,76; 28,1]	24,37 [22,51; 27,03]	0,0016
ОТ (см)	97 [91; 102]	84,5 [78,5; 90]	<0,0001
ОБ (см)	102 [98,75; 106]	102 [95; 106,75]	0,3467
САД (мм рт.ст.)	130 [120; 137,25]	130 [120; 141,5]	0,0945
ДАД (мм рт.ст.)	81 [80; 90]	85,5 [80; 90]	0,7693
ЧСС (уд./мин)	64 [60; 69,75]	69 [62,5; 75]	0,0124
Эритроциты (10 ¹² /л)	4,97 [4,77; 5,2]	4,49 [4,19; 4,7]	<0,0001
Гемоглобин (г/л)	153 [147; 161,25]	131 [127; 140]	<0,0001
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	6,15 [5,38; 7]	5,7 [5; 6,4]	0,0409
Тромбоциты (10 ⁹ /л)	214 [191; 244,75]	259 [232; 296]	<0,0001
Общий ХС (ммоль/л)	5,4 [4,88; 6,1]	5,6 [5; 6,7]	0,1655
ХС ЛВП (ммоль/л)	1,32 [1,13; 1,5]	1,7 [1,43; 1,98]	<0,0001
ХС ЛНП (ммоль/л)	3,4 [2,92; 4,11]	3,26 [2,91; 4,45]	0,8628
ТГ (ммоль/л)	1,27 [0,84; 1,76]	0,95 [0,78; 1,14]	0,0037
Общий белок (г/л)	72 [70; 76]	72 [70,5; 73]	0,5308
Фибриноген (г/л)	3,4 [3,08; 3,8]	3,45 [3,15; 3,92]	0,7084
Креатинин (ммоль/л)	82 [76; 93]	67 [63; 73]	<0,0001
Глюкоза (ммоль/л)	5,8 [5,44; 6,18]	4,9 [4,8; 5,18]	<0,0001
вЧСРБ (мг/л)	1,08 [0,57; 2,38]	1,34 [0,54; 1,97]	0,8843

Примечание: вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ДАД — диастолическое АД, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, САД — систолическое АД, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 2

Результаты СМАД

Показатель, М [Q25; Q75]	Мужчины (n=124)	Женщины (n=42)	p
САД, мм рт.ст.	сутки 128 [121; 134]	122 [116; 131]	0,0273
	день 131,5 [125; 138,25]	128 [119; 134]	0,0197
	ночь 112 [107; 121]	111,5 [106,25; 118,75]	0,5363
ДАД, мм рт.ст.	сутки 83 [80; 90]	82 [79; 88,25]	0,1889
	день 88 [84; 93,25]	86 [82; 90,25]	0,1404
	ночь 73 [69; 79]	74 [71; 77]	0,5112
ЧСС, уд./мин	сутки 74 [68; 79,25]	77 [70,75; 83,25]	0,0284
	день 77 [70,75; 83]	81 [72,75; 85,75]	0,1087
	ночь 63 [57; 68]	67 [63,25; 74,75]	0,0004

Примечание: ДАД — диастолическое АД, САД — систолическое АД, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 3

Показатели ВКС

Показатель, М [Q25; Q75]	Мужчины (n=124)	Женщины (n=42)	p
ПЗ (мкм)	109,5 [96; 126,5]	97 [84,75; 106,5]	0,0018
ФПКС (кап/мм ²)	79 [69,5; 96,5]	89 [76,75; 98,25]	0,0414
СПКС (кап/мм ²)	109 [95; 127]	128,5 [112,5; 140]	0,0002
ФПКС/СПКС	0,75 [0,68; 0,84]	0,70 [0,62; 0,76]	0,0027

Примечание: ПЗ — перикапиллярная зона, СПКС — структурная плотность капиллярной сети, ФПКС — функциональная плотность капиллярной сети.

По данным СМАД, которые приведены в таблице 2, маскированную АГ имели более половины пациентов — 72 (58,1%) мужчины и 21 (50%) женщина.

Описание неинвазивных методов исследования микроциркуляции (ВКС, ЛДФ, ФПГ) и последовательность проведения обследования представлены в ранее опубликованной работе [16].

При ВКС оценивали размер перикапиллярной зоны (ПЗ), количество функционирующих капилляров (функциональная плотность капиллярной сети — ФПКС), максимальное количество капилляров, способных вовлекаться в кровоток (структурная плотность капиллярной сети — СПКС) и коэффициент ФПКС/СПКС.

При ЛДФ оценивали уровень тканевой перфузии (М), среднее квадратичное отклонение (σ) амплитуды колебаний кровотока от среднего арифметического М, усредненную по времени амплитуду вазомоций (A_i) по максимальным значениям в соответствующем частотном диапазоне для эндотелиального (Аэ), нейрогенного (Ан), миогенного (Ам), веноулярного (Ав) и кардиального (Ас) механизмов модуляции кровотока. Показатели М, σ и A_i приведены в условных перфузионных единицах (пф). Кроме абсолютных значений амплитуды вазомоций оценивали функциональный вклад каждого регуляторного механизма в общий уровень тканевой перфузии по формуле: $A_i/M \times 100\%$, где A_i — амплитуда вазомоций регуляторного механизма, М — средний уровень тканевой перфузии, и вклад в общую спектральную мощность отраженного сигнала (ОСМ) по формуле: $A_i^2/ОСМ \times 100\%$, где A_i — амплитуда вазомоций регуляторного механизма, ОСМ — общая спектральная мощность отраженного сигнала ($ОСМ = A_{\text{э}}^2 + A_{\text{н}}^2 + A_{\text{м}}^2 + A_{\text{в}}^2 + A_{\text{с}}^2$). Для тонусформирующих механизмов модуляции микроциркуляции (эндотелиальный, нейрогенный, миогенный) дополнительно рассчитывали показатель их вклада в общий тонус микрососудов в пф по формуле: ЭТ (эндотелиальный тонус) = $\sigma/A_{\text{э}}$; НТ (нейрогенный тонус) = $\sigma/A_{\text{н}}$; МТ (миогенный тонус) = $\sigma/A_{\text{м}}$. На основе показателей амплитуды пульсовых (Ас) и респираторно обусловленных (Ав) колебаний кровотока, которые определяют объемное кровенаполнение МЦР, рассчитывали показатель внутрисосудистого сопротивления (R) в пф по формуле: $R = (A_{\text{с}} + A_{\text{в}})/\sigma$. Исследование констрикторной активности при дыхательной пробе (ДП) и дилаторного резерва при пробе с 5-минутной артериальной окклюзией (АО) проводили согласно ранее описанной методике [17].

Таблица 4

Результаты ЛДФ в среднем пальце левой кисти

Показатель, М [Q25; Q75]		Мужчины (n=124)	Женщины (n=42)	p
М (пф)		18,42 [15,42; 20,55]	16,35 [12,28; 19,10]	0,0437
σ (пф)		1,76 [1,28; 2,44]	1,75 [1,18; 2,30]	0,7255
Эндотелиальный Аэ	Аэ (пф)	0,82 [0,48; 1,27]	0,68 [0,40; 1,05]	0,1102
	Аэ/М (%)	4,76 [2,52; 8,42]	4,46 [2,20; 7,29]	0,4992
	Аэ ² /ОСМ (%)	24,77 [15,6; 35,96]	16,32 [9,08; 27,08]	0,0052
	ЭТ (пф)	2,21 [1,74; 2,74]	2,63 [2,09; 3,56]	0,0057
Нейрогенный Ан	Ан (пф)	0,85 [0,5; 1,23]	0,67 [0,48; 1,15]	0,2474
	Ан/М (%)	4,98 [2,70; 7,87]	4,91 [2,41; 8,86]	0,6715
	Ан ² /ОСМ (%)	25,92 [15,14; 34,24]	18,21 [9,34; 30,19]	0,0274
	НТ (пф)	2,12 [1,78; 2,81]	2,39 [2,08; 3,67]	0,0125
Миогенный Ам	Ам (пф)	0,53 [0,34; 0,75]	0,47 [0,29; 0,74]	0,2856
	Ам/М (%)	3,08 [1,87; 4,66]	2,94 [2,00; 4,94]	0,9015
	Ам ² /ОСМ (%)	10,86 [6,41; 16,56]	7,83 [6,17; 12,46]	0,0568
	МТ (пф)	3,24 [2,52; 4,24]	3,93 [2,94; 4,77]	0,0581
Венулярный Ав	Ав (пф)	0,19 [0,16; 0,24]	0,17 [0,15; 0,2]	0,1122
	Ав/М (%)	1,11 [0,84; 1,51]	1,14 [0,91; 1,44]	0,9579
	Ав ² /ОСМ (%)	1,36 [0,79; 2,42]	0,91 [0,61; 2,11]	0,2100
Кардиальный Ас	Ас (пф)	0,81 [0,56; 1,18]	1,08 [0,72; 1,44]	0,0599
	Ас/М (%)	4,56 [3,08; 8,14]	5,94 [4,01; 10,64]	0,0243
	Ас ² /ОСМ (%)	29,45 [16,72; 46,85]	46,81 [24,95; 70,82]	0,0009
R (пф)		0,65 [0,46; 0,8]	0,78 [0,57; 0,92]	0,0237
ΔМ ДП (%)		50 [37; 59,5]	33 [20,5; 45]	<0,0001
ΔМ АО (%)		112,5 [108; 126,5]	123,5 [110; 154]	0,0301

Примечание: М — уровень тканевой перфузии, МТ — миогенный тонус, НТ — нейрогенный тонус, ОСМ — общая спектральная мощность, пф — перфузионные единицы, ЭТ — эндотелиальный тонус, R — внутрисосудистое сопротивление, σ — среднее квадратичное отклонение амплитуды колебаний кровотока от среднего уровня тканевой перфузии, ΔМ ДП — степень снижения перфузии при ДП, ΔМ АО — степень увеличения перфузии при дилататорной пробе с 5-минутной АО. Эндотелиальный (Аэ), нейрогенный (Ан), миогенного (Ам), венулярный (Ав) и кардиальный (Ас) механизмы модуляции кровотока.

По результатам контурного анализа пульсовой волны при ФПГ определяли следующие параметры: 1) индекс жесткости (SI); 2) индекс отражения (RI); 3) расчетный индекс аугментации (AIp75), скорректированный по частоте сердечных сокращений (ЧСС) 75 уд./мин; 4) насыщение крови кислородом (SpO2).

Статистический анализ. Статистическую обработку выполняли с помощью программы Statistica 10.0 ("Stat-Soft Inc.", США). Для оценки вида распределения признака использовали критерий Шапиро-Уилка. Полученные данные представлены в виде медианы и интерквартильных интервалов (Ме [Q25; Q75]). Для определения различий показателей между группами использовали критерий Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Результаты исследования капиллярного русла в области ногтевого ложа и ногтевой фаланги безымянного пальца левой кисти приведены в таблице 3.

Из полученных данных ВКС видно, что у мужчин относительно женщин отмечается статистически значимо больший размер ПЗ, которая отражает степень гидратации интерстициального пространства и дистанцию кровь↔клетка для питатель-

ных веществ и продуктов тканевого метаболизма. ФПКС в 1 мм² кожи у мужчин статистически значимо ниже, чем у женщин, меньше у них и СПКС. Несмотря на это, соотношение ФПКС/СПКС, которое отражает степень метаболического обеспечения тканей и процессов терморегуляции в состоянии покоя, у мужчин статистически значимо выше, чем у женщин.

Результаты ЛДФ с амплитудно-частотным вейвлет-анализом колебаний тканевой перфузии, констрикторной активности и дилататорного резерва МЦР на ладонной поверхности ногтевой фаланги среднего пальца левой кисти приведены в таблице 4.

Из полученных данных видно, что у женщин относительно мужчин в коже пальца отмечается статистически значимо более низкий уровень тканевой перфузии, ниже вклад в ОСМ эндотелиального и нейрогенного механизмов регуляции, а расчетный показатель их вклада в общий тонус микрососудов (ЭТ и НТ) выше. У женщин выше вклад пульсовых колебаний микрокровотока в тканевую перфузию, ОСМ и выше показатель R. При функциональных тестах у женщин статистически значи-

Таблица 5

Результаты ЛДФ в области левого предплечья

Показатель, М [Q25; Q75]		Мужчины (n=124)	Женщины (n=42)	p
М (пф)		3,68 [2,99; 4,32]	3,4 [2,88; 4,03]	0,0540
σ (пф)		0,41 [0,3; 0,57]	0,49 [0,4; 0,5]	0,1651
Эндотелиальный Аэ	Аэ (пф)	0,16 [0,1; 0,23]	0,15 [0,12; 0,19]	0,9298
	Аэ/М (%)	4,47 [2,51; 6,21]	4,4 [3,65; 6,2]	0,2846
	Аэ ² /ОСМ (%)	14,23 [9,25; 21,95]	16,01 [6,99; 20,5]	0,5600
	ЭТ (пф)	2,80 [2,14; 3,62]	2,86 [2,44; 3,33]	0,4101
Нейрогенный Ан	Ан (пф)	0,17 [0,11; 0,25]	0,18 [0,13; 0,24]	0,4021
	Ан/М (%)	4,67 [2,65; 6,87]	5,39 [3,86; 7,58]	0,0810
	Ан ² /ОСМ (%)	16,62 [11,04; 28,88]	20,23 [9,43; 25,18]	0,8841
	НТ (пф)	2,59 [1,93; 3,33]	2,57 [2,11; 3,33]	0,9953
Миогенный Ам	Ам (пф)	0,13 [0,09; 0,18]	0,13 [0,11; 0,2]	0,2642
	Ам/М (%)	3,57 [2,65; 4,74]	4,32 [3,42; 6,01]	0,0197
	Ам ² /ОСМ (%)	11,59 [6,45; 17,15]	13,86 [7,43; 21,24]	0,4610
	МТ (пф)	3,17 [2,46; 4,20]	2,94 [2,50; 4,22]	0,5590
Венулярный Ав	Ав (пф)	0,07 [0,05; 0,11]	0,07 [0,06; 0,11]	0,6617
	Ав/М (%)	1,85 [1,49; 2,86]	2,46 [1,67; 3,23]	0,0831
	Ав ² /ОСМ (%)	2,83 [1,66; 8,25]	2,83 [1,42; 7,21]	0,4538
Кардиальный Ас	Ас (пф)	0,23 [0,16; 0,37]	0,26 [0,22; 0,38]	0,0847
	Ас/М (%)	6,49 [4,32; 9,60]	8,53 [6,44; 11,62]	0,0123
	Ас ² /ОСМ (%)	38,24 [22,69; 61,07]	41,58 [27,58; 62,37]	0,6841
R (пф)		0,78 [0,64; 1,00]	0,80 [0,67; 1,02]	0,9470
ΔМ ДП (%)		43 [29; 56]	41 [23,75; 53,75]	0,4536
ΔМ АО (%)		243 [204; 292]	269 [207; 345]	0,1660

Примечание: М — уровень тканевой перфузии, МТ — миогенный тонус, НТ — нейрогенный тонус, ОСМ — общая спектральная мощность, пф — перфузионные единицы, ЭТ — эндотелиальный тонус, R — внутрисосудистое сопротивление, σ — среднее квадратичное отклонение амплитуды колебаний кровотока от среднего уровня тканевой перфузии, ΔМ ДП — степень снижения перфузии при ДП, ΔМ АО — степень увеличения перфузии при дилататорной пробе с 5-минутной АО. Эндотелиальный (Аэ), нейрогенный (Ан), миогенный (Ам), венулярный (Ав) и кардиальный (Ас) механизмы модуляции кровотока.

мо ниже констрикторный ответ на активацию симпатической нервной системы при ДП, но уровень постокклюзионной реактивной гиперемии при АО выше, чем у мужчин.

Результаты ЛДФ в коже наружной поверхности дистального отдела левого предплечья приведены в таблице 5.

По данным ЛДФ на предплечье различий между группами существенно меньше. У женщин относительно мужчин статистически значимо выше перфузионный вклад миогенного и кардиального (пульсового) механизмов регуляции микрокровотока, а различия в уровне тканевой перфузии не достигают статистической значимости.

Результаты контурного анализа пульсовой волны в ногтевой фаланге указательного пальца левой кисти и сатурации крови при ФПГ приведены в таблице 6.

По результатам ФПГ у женщин отмечаются более высокие значения насыщения SpO₂ и значения скорректированного AIP75, который характеризует вклад давления отраженной пульсовой волны в пульсовое АД. SI и RI между группами не различаются.

Обсуждение

Несмотря на существенный вклад в формирование периферического сосудистого сопротивления резистивных микрососудов, анализ их функционального состояния по данным неинвазивных методов исследования системы микроциркуляции на ранних стадиях АГ встречается в единичных работах [10, 13], а анализ гендерных различий выявлен в единственной доступной работе [14].

МЦР кожи в структурно-функциональном плане очень неоднородно и имеет существенные регионарные и гендерные особенности [16]. Комплексный подход позволяет изолированно оценивать состояние различных звеньев МЦР кожи: ВКС — обменное звено (капиллярное русло); ЛДФ — прекапиллярные артериолы, в которых доминирует гуморальный механизм регуляции тонуса; ФПГ — более крупные распределительные артериолы, в которых доминирует нейрогенный механизм регуляции тонуса.

С целью выявления и оценки гендерных различий структурно-функционального состояния различных звеньев МЦР кожи в популяции лиц трудоспособного возраста с впервые выявленной АГ было проведе-

Таблица 6

Результаты ФПГ в указательном пальце левой кисти

Показатель, М [Q25; Q75]	Мужчины (n=124)	Женщины (n=42)	p
SpO ₂ (%)	95,6 [94,6; 96,5]	96,1 [94,93; 97,22]	0,0404
Alp75 (%)	5,6 [-4,4; 14,7]	16,8 [7,5; 23,95]	<0,0001
SI (м/с)	7,7 [7,3; 8,1]	7,7 [7,12; 8,05]	0,5502
RI (%)	36,9 [30,7; 47,2]	37,15 [26,4; 50,52]	0,8035

Примечание: Alp75 — индекс аугментации, нормированный на ЧСС 75 уд./мин, RI — индекс отражения, SpO₂ — насыщение крови кислородом, SI — индекс жесткости.

но одномоментное комплексное исследование, включающее ВКС, ЛДФ и ФПГ. Все пациенты на момент включения их в исследование никаких жалоб не предъявляли, субъективно считали себя здоровыми и не принимали никаких медикаментозных препаратов на постоянной основе. По данным обследования, у них отсутствовали признаки поражения органов-мишеней и более половины из них имели маскированную форму АГ — 58% среди мужчин и 50% у женщин. Необходимо также отметить, что у женщин трудоспособного возраста с сохраненной гормональной функцией частота АГ была значительно ниже, что определило количественный состав анализируемых групп. По данным СМАД (таблица 2) женщины относительно мужчин имели статистически значимо более низкие среднесуточные и дневные значения систолического АД (САД) и более высокие среднесуточные и ночные значения ЧСС. Мужчины относительно женщин имели более высокие значения ИМТ. Избыточную массу тела (ИМТ=25,0–29,99 кг/м²) имели 91 (73,4%) мужчина и 18 (42,9%) женщин.

По данным ВКС (таблица 3) у мужчин отмечается статистически значимо более высокая степень гидратации интерстициального пространства (ПЗ) на фоне меньших значений ФПКС и СПКС. Аналогичные соотношения по плотности капиллярной сети и степени гидратации интерстициального пространства отмечаются и в группах здоровых нормотензивных мужчин и женщин [16]. На этом фоне коэффициент ФПКС/СПКС, который отражает степень вовлеченности капилляров в поддержание тканевого и температурного гомеостаза кожи в термонейтральных условиях, у мужчин статистически значимо выше, чем у женщин, что можно расценивать как более эффективное течение обменных процессов на уровне капилляров у женщин. Плотность капиллярной сети является важным фактором, который определяет максимальную скорость потребления кислорода в ткани, а у женщин скорость пикового потребления кислорода в коже выше, чем у мужчин [18]. Вероятнее всего, более высокая плотность капиллярной сети у женщин позволяет сократить дистанцию "кровь→клетка" для

питательных веществ и продуктов тканевого метаболизма, что отражается в меньших размерах ПЗ.

Выбор двух областей кожного покрова верхних конечностей при ЛДФ обусловлен регионарными особенностями строения МЦР. В коже предплечья артериоло-венулярные анастомозы, величина просвета которых регулируется исключительно симпатической нервной системой, залегают на глубине >1 мм от поверхности кожи, поэтому регистрируемые параметры ЛДФ на предплечье больше соответствуют нутритивной направленности микроциркуляторного кровотока. Особенностью МЦР кожи ладонной поверхности дистальных фаланг пальцев является обилие поверхностно расположенных артериоло-венулярных анастомозов различного диаметра, поэтому параметры ЛДФ на пальце в большей степени отражают терморегуляторную (шунтовую) направленность кожной перфузии.

По данным ЛДФ в области пальца (таблица 4) у женщин относительно мужчин отмечается статистически значимо более низкий уровень тканевой перфузии, более высокие значения расчетных показателей вклада в общий тонус микрососудов эндотелиального (ЭТ) и нейрогенного (НТ) механизмов регуляции со снижением их вклада в общую спектральную мощность отраженного сигнала. Аналогичный тренд демонстрирует и миогенный механизм регуляции тонуса микрососудов, но статистически значимых различий он не достигает. Несмотря на более высокий вклад пульсовых колебаний микроциркуляции в тканевую перфузию и ОСМ отраженного сигнала у женщин, расчетный показатель R у них выше, чем у мужчин. Повышением тонуса резистивных микрососудов можно объяснить и статистически значимо более низкие значения констрикторной реакции микрососудов при ДП, т.к. степень укорочения гладкомышечных клеток определяется величиной их тонуса — чем выше исходный тонус миоцита, тем меньше степень его укорочения. На этом фоне уровень постокклюзионной реактивной гиперемии у женщин статистически значимо выше, чем у мужчин. Полученные результаты позволяют сделать заключение, что у женщин относительно мужчин с впервые выявленной АГ на уровне прекапиллярных артериол в области пальцев рук отмечаются более выраженные признаки вазомоторной дисфункции микрососудистого эндотелия, более выраженный вклад нейрогенного механизма регуляции тонуса микрососудов и более высокое внутрисосудистое сопротивление.

Аналогичные гендерные различия при ЛДФ в области ладонной поверхности среднего пальца правой кисти у лиц с АГ I ст. были получены в исследовании В.И. Подзолкова с др., но без указания гормонального статуса женщин. Относительно мужчин, женщины имели статистически значимо более низкий уровень тканевой перфузии на фо-

не большего вклада пульсовых колебаний в модуляцию микрокровотока. Женщины продемонстрировали более низкий вклад эндотелиального и нейрогенного механизмов в регуляцию тканевой перфузии, однако эти различия статистической значимости не достигли [14].

По данным ЛДФ в области предплечья (таблица 5), где характер кожной перфузии больше отражает нутритивную направленность кожного микрокровотока, половые различия менее выражены. Статистически значимые различия получены только для вклада миогенного и пульсового механизмов регуляции в тканевую перфузию, которые у женщин выше. Различий в активности эндотелиального, нейрогенного механизмов регуляции и уровне R между мужчинами и женщинами не выявлено. Сопоставимы и показатели функциональных тестов — констрикторной реакции при ДП и дилаторного резерва при АО.

По данным ФПГ на просвет (таблица 6) у женщин относительно мужчин статистически значимо выше уровень SpO_2 и $Alp75$. Более высокие значения $Alp75$ у женщин свидетельствует о более высоком вкладе давления отраженной волны в формирование пульсового давления. Аналогичные половые различия отмечаются и у нормотензивных мужчин и женщин [16]. Относительно показателя RI, который характеризует тонус терминальных мышечных артерий и крупных (50-150 мкм) распределительных артериол, необходимо отметить, что у женщин и мужчин с впервые выявленной АГ он не различается — 37,15 и 36,9% ($p=0,8035$), а у нормотензивных женщин он ниже, чем у мужчин — 25 и 33,4% ($p=0,088$), хотя и не достигает статистически значимых различий [16]. Полученные данные позволяют предположить, что у женщин по мере развития АГ более выражено увеличение тонуса терминальных артерий и распределительных артериол, в которых доминирует симпатический нейрогенный механизм регуляции тонуса. Полученные данные можно объяснить либо половыми особенностями развития АГ у женщин, либо тем, что у женщин с возрастом активность симпатической нервной системы увеличивается больше, чем у мужчин [19].

Заключение

В процессе комплексного исследования сердечно-сосудистой системы для исключения по-

ражения органов-мишеней при АГ не проводился анализ на микроальбуминурию, что является ограничением данной работы. Достоинством данного исследования является включение в исследование только женщин с впервые выявленной АГ на фоне сохраненной гормональной функции, а также тот факт, что сами исследования проводились в первую фазу менструального цикла.

В результате комплексного исследования различных звеньев МЦР кожи у мужчин и женщин трудоспособного возраста с впервые выявленной АГ, выявлены половые различия, которые больше выражены в пальцах рук. У женщин, несмотря на большую плотность капиллярной сети по данным ВКС, при ЛДФ отмечаются более низкие значения тканевой перфузии. Женщины имеют более высокие значения расчетных показателей вклада в общий тонус микрососудов эндотелиального (ЭТ) и нейрогенного (НТ) механизмов регуляции микрососудов и более высокие значения R на уровне прекапиллярных артериол. На этом фоне констрикторная реакция микрососудов кожи при активации симпатической нервной системы у женщин ниже, а уровень постокклюзионной реактивной гиперемии выше. По результатам ФПГ у женщин выше значения $Alp75$. Учитывая ранее полученные результаты исследования МЦР у нормотензивных лиц трудоспособного возраста, можно сделать предположение, что нарушения регуляции резистивных микрососудов симпатической нервной системой у женщин в большей степени вносят вклад в развитие АГ, чем у мужчин.

Выявленные различия функционального состояния резистивных микрососудов на ранних стадиях развития АГ у женщин с сохраненной гормональной функцией могут быть полезными в клинической практике для выработки гендерно-ориентированной тактики ведения пациентов данной категории с целью профилактики развития возможных осложнений.

Отношения и деятельность. Работа выполнена без задействования грантов и финансовой поддержки от общественных, некоммерческих и коммерческих организаций. Источник финансирования — федеральный бюджет (государственное задание МЗ РФ, НИР № 121021100129-2).

Литература/References

1. Balanova YuA, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Russian Federation (Data of observational ESSERF-2 study). *Rational Pharmacology in Cardiology*. 2019;15(4):450-66. (In Russ.) Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э. и др. Распространенность артериальной гипертонии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2019;15(4):450-66. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466.
2. Okin PM, Gerdtz E, Kjeldsen SE, et al. Gender differences in regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive therapy. *Hypertension*. 2008;52:100-6. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.110064.
3. Albrechtsen G, Heuch I, Lochen ML, et al. Risk of incident myocardial infarction by gender: interactions with serum

- lipids, blood pressure and smoking. The Tromso study 1979-2012. *Atherosclerosis*. 2017;261:52-9. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.04.009.
4. Soldin OP, Mattison DR. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48:143-57. doi:10.2165/00003088-200948030-00001.
5. Gerdtz E, Sudano I, Brouwers S, et al. Sex differences in arterial hypertension. A scientific statement from the ESC Council on Hypertension, the European Association on Preventive Cardiology, Association on Cardiovascular Nursing and Allied Professions, the ESC Council for Cardiology Practice, and the ESC Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *Eur Heart J*. 2022;43:4777-48. doi:10.1093/eurheartj/ehac470.
6. Ji H, Kim A, Ebinger JE, et al. Sex differences in blood pressure trajectories over the life course. *JAMA Cardiol*. 2020;5:19-26. doi:10.1001/jamacardio.2019.5306.
7. Makolkin VI, Podzolkov VI, Pavlov VI, et al. The state of microcirculation in hypertension. *Cardiology*. 2003;43(5):60-7. (In Russ.) Маколкин В.И., Подзолков В.И., Павлов В.И. и др. Состояние микроциркуляции при гипертонической болезни. *Кардиология*. 2003;43(5):60-7.
8. Feihl F, Liauder L, Waebler B, Levy BI. Hypertension: a disease of the microcirculation? *Hypertension*. 2006;48:1012-7. doi:10.1161/01.HYP.0000249510.20326.72.
9. Podzolkov VI, Bulatov VA. Violation of microcirculation in arterial hypertension: cause, effect or another "vicious circle". *Heart*. 2008;4(3):132-8. (In Russ.) Подзолков В.И., Булатов В.А. Нарушение микроциркуляции при артериальной гипертензии: причина, следствие или еще один "порочный круг". *Сердце*. 2008;4(3):132-8.
10. Gurfinkel Yul, Makeeva OV, Ostrozhinsky VA. Features of microcirculation, endothelial function and pulse wave propagation velocity in patients with the initial stages of arterial hypertension. *Functional Diagnostics*. 2010;2:18-24. (In Russ.) Гурфинкель Ю.И., Макеева О.В., Острожинский В.А. Особенности микроциркуляции, эндотелиальной функции и скорости распространения пульсовой волны у пациентов с начальными стадиями артериальной гипертензии. *Функциональная диагностика*. 2010;2:18-24.
11. Vasiliev AP, Streltsova NN, Sekisova MA, et al. Functional features of microcirculation in patients with arterial hypertension and their prognostic value. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011;10(5):14-9. (In Russ.) Васильев А.П., Стрельцова Н.Н., Секисова М.А. и др. Функциональные особенности микроциркуляции у больных артериальной гипертензией и их прогностическое значение. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011;10(5):14-9. doi:10.15829/1728-8800-2011-5-14-19.
12. Korolev AI, Fedorovich AA, Gorshkov AY, et al. Microcirculation of the skin in essential arterial hypertension. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2020;19(2):4-10. (In Russ.) Королев А.И., Федорович А.А., Горшков А.Ю. и др. Микроциркуляторное русло кожи при эссенциальной артериальной гипертензии. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2020;19(2):4-10. doi:10.24884/1682-6655-2020-19-2-4-10.
13. Korolev AI, Fedorovich AA, Gorshkov AY, et al. Structural and functional state of various parts of skin microcirculation at an early stage of hypertension in working-age men. *Microvascular Research*. 2023;145:104440. doi:10.1016/j.mvr.2022.104440.
14. Podzolkov VI, Vasil'eva LV, Matveev VV, et al. Gender features of microcirculation in healthy individuals and patients with the initial stage of arterial hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2012;8(6):746-51. (In Russ.) Подзолков В.И., Васильева Л.В., Матвеев В.В. и др. Гендерные особенности микроциркуляции у здоровых лиц и пациентов с начальной стадией артериальной гипертензии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2012;8(6):746-51. doi:10.20996/1819-6446-2012-8-6-746-451.
15. 2018 ESC/EOAH Recommendations for the treatment of patients with arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(12):143-228. (In Russ.) 2018 ЕОК/ЕОАГ Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(12):143-228. doi:10.15829/1560-4071-2018-12-143-228.
16. Omelyanenko KV, Gorshkov AY, Fedorovich AA, et al. Gender features of the microvasculature of the skin in healthy people of working age. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):3111. (In Russ.) Омеляненко К.В., Горшков А.Ю., Федорович А.А. и др. Гендерные особенности микроциркуляторного русла кожи у здоровых лиц трудоспособного возраста. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(8):3111. doi:10.15829/1728-8800-2021-3111.
17. Korolev AI, Fedorovich AA, Gorshkov AY, et al. Parameters of microcirculatory blood flow in the skin of the upper extremities in healthy men of working age. *Preventive medicine*. 2021;24(7):60-9. (In Russ.) Королев А.И., Федорович А.А., Горшков А.Ю. и др. Параметры микроциркуляторного кровотока в коже верхних конечностей у здоровых мужчин трудоспособного возраста. *Профилактическая медицина*. 2021;24(7):60-9. doi:10.17116/profmed20212407160.
18. Jonasson H, Bergstrand S, Fredriksson I, et al. Normative data and the influence of age and sex on microcirculatory function in a middle-aged cohort: results from the SCAPIS study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;318(4):H908-15. doi:10.1152/ajpheart.00668.2019.
19. Sevre K, Lefrandt JD, Nordby G, et al. Autonomic function in hypertensive and normotensive subjects: the importance of gender. *Hypertension*. 2001;37(6):1351-6. doi:10.1161/01.hyp.37.6.1351.

Связь синдрома старческой астении и физической активности у пациентов с ишемической болезнью сердца и многососудистым поражением коронарного русла

Кривошапова К. Е., Барбараш О. Л.

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

Цель. Изучить связь синдрома старческой астении (ССА) и физической активности (ФА) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и многососудистым поражением коронарного русла.

Материал и методы. В исследование было включено 387 пациентов с ИБС. Для выявления преастении и ССА был использован многоступенчатый алгоритм с применением опросника "Возраст не помеха", краткой батареи тестов физического функционирования и опросника "Мини-Ког". Анализ ФА был проведен с помощью международного опросника GPAQ (Global Physical Activity Questionnaire). Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 26.0.0. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты. Распространенность ССА среди пациентов с ИБС составила 47% ($n=181$), при этом пациентов с преастенией оказалось меньше в три раза — 15% ($n=58$). Наибольшее число пациентов с преастенией и ССА — 32 (55,2%) и 93 (51,4%), соответственно, имели низкий уровень ФА, при этом умеренный уровень ФА встречался чаще у респондентов без ССА — 80 (54,1%). Женщины среднего возраста без ССА значимо чаще относились к группе умеренного уровня ФА ($p=0,036$). При проведении многофакторного анализа было доказано, что уровень ФА ассоциирован с проявле-

ниями старческой астении у пациентов с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла.

Заключение. Проявления ССА у пациентов с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла ассоциированы с низким уровнем ФА.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, физическая активность, синдром старческой астении, преастения.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 08/06-2023

Рецензия получена 05/07-2023

Принята к публикации 11/07-2023



Для цитирования: Кривошапова К. Е., Барбараш О. Л. Связь синдрома старческой астении и физической активности у пациентов с ишемической болезнью сердца и многососудистым поражением коронарного русла. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(8):3620. doi:10.15829/1728-8800-2023-3620. EDN KPSIHL

Association between frailty syndrome and physical activity in patients with coronary artery disease and multivessel coronary artery disease

Krivoshapova K. E., Barbarash O. L.

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

Aim. To assess the relationship between frailty syndrome (FS) and physical activity (PA) in patients with multivessel coronary artery disease (CAD).

Material and methods. The study included 387 patients with CAD. To identify prefrailty and FS, the authors used the questionnaire "Age is not a drawback", and the "Mini-Cog" screening test. The analysis of PA was carried out using the Global physical activity questionnaire (GPAQ). Statistical processing was carried out using the IBM SPSS Statistics 26.0.0 software. The differences were considered significant at $p \leq 0,050$.

Results. The prevalence of FS among CAD patients was 47% ($n=181$), whereas the prevalence of prefrailty was three times lower — 15% ($n=58$). The majority of patients with prefrailty and FS (32 (55,2%) and 93 (51,4%), respectively) had low PA levels, while patients with moderate PA levels were not likely to have FS ($n=80$ (54,1%)). Middle-aged women without FS were significantly more likely to belong to the moderate PA group ($p=0,036$). The multivariate analysis proved that the PA level is

associated with the manifestation of frailty in patients with multivessel CAD.

Conclusion. Manifestation of FS in patients with multivessel CAD is associated with low PA level.

Keywords: coronary artery disease, physical activity, frailty syndrome, prefrailty.

Relationships and Activities: none.

Krivoshapova K. E.* ORCID: 0000-0003-2384-5682, Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610.

*Corresponding author: ya.kristi89@yandex.ru

Received: 08/06-2023

Revision Received: 05/07-2023

Accepted: 11/07-2023

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: ya.kristi89@yandex.ru

[Кривошапова К. Е.* — к.м.н., н.с. лаборатории коморбидности при ССЗ, ORCID: 0000-0003-2384-5682, Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4642-3610].

For citation: Krivoshapova K. E., Barbarash O. L. Association between frailty syndrome and physical activity in patients with coronary artery disease and multivessel coronary artery disease. *Cardiovascular*

Therapy and Prevention. 2023;22(8):3620. doi:10.15829/1728-8800-2023-3620. EDN KPSIHL

АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ОР — относительный риск, САД — систолическое артериальное давление, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Синдром старческой астении (ССА) является важным предиктором различных неблагоприятных исходов, включая инвалидность, госпитализацию, преждевременную смерть и низкую устойчивость к стрессорным агентам.

Что добавляют результаты исследования?

- Распространенность преастении и ССА высока среди пациентов не только пожилого и старческого, но и среднего возраста с ишемической болезнью сердца и многососудистым поражением коронарного русла.
- Проявления ССА у пациентов с ишемической болезнью сердца и многососудистым поражением коронарного русла ассоциированы с низким уровнем физической активности.

Key messages

What is already known about the subject?

- Frailty syndrome is an important predictor of various adverse outcomes, including disability, hospitalization, premature death and low resistance to stress.

What might this study add?

- The prevalence of prefrailty and frailty is high among elderly, senile, and even middle-aged patients with multivessel coronary artery disease.
- Manifestation of frailty syndrome in patients with multivessel coronary artery disease is associated with low level of physical activity.

Введение

За последние несколько лет во всем мире возросла распространенность синдрома старческой астении (ССА) или "хрупкости" [1], одного из проявлений "патологического старения" организма человека, в основе которого лежит сложный каскад патофизиологических реакций [2]. По данным ряда исследований именно "хрупкость" является важным предиктором различных неблагоприятных исходов, включая инвалидность, госпитализацию, преждевременную смерть и низкую устойчивость к стрессорным агентам [3, 4]. В настоящее время насчитывается >30 инструментов для выявления ССА, однако до сих пор нет единого мнения о "золотом стандарте" диагностики данного синдрома, что лежит в основе различных данных по частоте встречаемости "хрупкости" [5, 6]. Так, распространенность ССА среди населения пожилого и старческого возраста колеблется от 4,9 до 27,3% во всем мире, при этом преастения встречается от 34,6 до 50,9% случаев [1]. Ученые выделяют два важных предиктора в развитии "хрупкости" — низкий уровень потребления питательных веществ [7-9] и низкий уровень физической активности (ФА) [10].

В связи с тем, что ССА является обратимым состоянием, активно разрабатываются программы по первичной и вторичной профилактике [11], но полноценный вклад сбалансированного питания и ФА в развитие "хрупкости" до сих пор мало изучен. К одной из наиболее уязвимых относится когорта населения пожилого и старческого возраста с раз-

личными сердечно-сосудистыми заболеваниями. По данным ряда исследований, у "хрупких" пациентов чаще развивается декомпенсация сердечной недостаточности, осложненное течение острого коронарного синдрома; кроме того, для них характерен менее благоприятный прогноз после проведения различных кардиохирургических вмешательств [12, 13]. Наиболее актуальна проблема "хрупкости" у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Число исследований, посвященных изучению особенностей влияния ФА на развитие ССА у пациентов с ИБС, крайне мало. Это послужило предпосылкой к проведению исследования, направленного на изучение ассоциаций между уровнем ФА и ССА, выявленного с помощью диагностических критериев, представленных в российских рекомендациях по старческой астении [10], у пациентов с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла перед проведением коронарного шунтирования.

Материал и методы

В наблюдательное исследование было включено 1400 человек с ИБС, которые поступали в кардиологическое отделение ФГБНУ "НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний" (г. Кемерово) с 2018 по 2020 гг для проведения планового первичного коронарного шунтирования. В результате строгого отбора из окончательного анализа было выведено 1013 пациентов. Критерии включения и исключения более подробно представлены в ранее опубликованных статьях [14, 15]. Для выявления преастении и ССА в исследовании был

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов со стабильной ИБС в зависимости от наличия преаестии и ССА на основании многоступенчатого диагностического алгоритма

Показатель	Группа пациентов без ССА, n ₀ =148 (38%)	Группа пациентов с преаестией, n ₁ =58 (15%)	Группа пациентов с ССА, n ₂ =181 (47%)	p
Возраст, лет (Me [Q ₁ ; Q ₃])	62,50 [57,00; 67,00]	65,00 [60,00; 71,00]	67,00 [61,00; 70,00]	<0,001*
Мужчины, n (%)	104 (70,3)	47 (81)	132 (72,9)	0,292
Курит, n (%)	47 (31,8)	23 (39,7)	108 (60)	0,008*
ИМТ, кг/м ² (Me [Q ₁ ; Q ₃])	29,25 [26,47; 32,50]	29,19 [25,69; 31,07]	29,38 [26,76; 31,61]	0,695
Давность ИБС, лет (Me [Q ₁ ; Q ₃])	2,00 [1,00; 5,00]	2,00 [2,00; 8,00]	2,00 [1,00; 8,00]	0,116
Стенокардия III-IV ФК, n (%)	20 (16)	9 (18,8)	41 (22,6)	0,293
АГ, n (%)	121 (81,8)	41 (70,7)	161 (88,9)	0,001*
ХСН III-IV, n (%)	7 (5)	4 (8,9)	21 (11,6)	0,213
ПИКС, n (%)	89 (60,1)	26 (44,8)	106 (58,6)	0,118
ЧКВ в анамнезе, n (%)	30 (20,3)	10 (17,2)	33 (18,2)	0,753
ФП в предоперационном периоде, n (%)	12 (9,4)	8 (18,6)	18 (9,9)	0,256
ТП в предоперационном периоде, n (%)	2 (1,6)	2 (4,7)	2 (1,4)	0,359
Имплантация ЭКС в анамнезе, n (%)	—	1 (1,7)	1 (0,6)	0,278
Атеросклероз БЦА, n (%)	87 (58,8)	30 (51,7)	115 (67,4)	0,261
КЭЭ в анамнезе, n (%)	2 (1,4)	1 (1,7)	1 (0,6)	0,499
ОНМК в анамнезе, n (%)	7 (4,7)	9 (15,5)	20 (11)	0,031*
ЗАНК, n (%)	43 (29,1)	19 (32,8)	62 (34,3)	0,598
Нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	29 (19,6)	9 (15,5)	36 (19,8)	0,709
СД второго типа, n (%)	34 (22,9)	12 (20,7)	52 (28,7)	0,849
ХПН, n (%)	17 (11,5)	5 (8,6)	21 (11,6)	0,468

Примечание: * — различия статистически значимы (p≤0,05). АГ — артериальная гипертензия, БЦА — брахиоцефальные артерии, ЗАНК — заболевания артерий нижних конечностей, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КЭЭ — каротидная эндакртомия, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СД — сахарный диабет, ССА — синдром старческой астении, ТП — трепетание предсердий, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХПН — хроническая почечная недостаточность, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКС — электрокардиостимулятор.

использован многоступенчатый алгоритм, описанный в клинических рекомендациях по старческой астении Общероссийской общественной организации "Российская ассоциация геронтологов и гериатров" 2020г [16]. В соответствии с этими рекомендациями, на первом этапе пациенты проходят скрининг по опроснику "Возраст не помеха" (один положительный ответ оценивается как 1 балл, подсчитывается общее количество баллов). Результат ≤2 баллов — расценивался как отсутствие старческой астении, 3-4 балла — вероятно наличие преаестии, 5-7 баллов — крайне вероятно наличие старческой астении. Пациентам с количеством баллов по опроснику "Возраст не помеха" от 3 до 4, дополнительно выполняется краткая батарея тестов физического функционирования (КБТФФ) и/или динамометрия и тестирование по опроснику "Мини-Ког". Если пациент по КБТФФ (определение равновесия, скорости ходьбы, проведение теста с подъемом со стула — баллы суммируются) набирал ≤7 баллов и/или по опроснику "Мини-Ког" <3 баллов — высокая вероятность старческой астении, 8-9 баллов по КБТФФ и >3 баллов по опроснику "Мини-Ког" — диагностировали преаестию, 10-12 баллов по КБТФФ и >3 баллов по опроснику "Мини-Ког" — позволяли определить группу пациентов без ССА. Оценка когнитивных функций по опроснику "Мини-Ког" представляет собой сумму баллов при выполнении двух заданий "Запоминания слов" и "Рисования часов" и составляет от 0 до 5 баллов (<3 баллов — основание предпо-

ложить деменцию). Анализ ФА был проведен с помощью глобального международного опросника для определения ФА — GPAQ (Global Physical Activity Questionnaire) [17]. Расчет метаболических единиц или метаболического эквивалента (МЕТ) был проведен с помощью самостоятельно созданного калькулятора, на основе "Руководящих принципов обработки и анализа данных".

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 26.0.0. Для описания качественных признаков применяли абсолютные и относительные показатели (%). Нормальность распределения количественных признаков оценивалась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные признаки представлены медианой и интерквартильным размахом (Me [Q₁; Q₃]). Для оценки статистической значимости различий качественных признаков трех независимых групп применялся критерий χ^2 Пирсона. Для сравнения трех независимых групп по количественному признаку использовался критерий Краскела-Уоллиса с поправкой Холма-Бонферрони. Прогностическая модель была построена с помощью бинарной логистической регрессии с применением метода обратного пошагового исключения переменных (метод Вальда). Различия считались статистически значимыми при p≤0,05.

Работа выполнена в рамках фундаментальной темы ФГБНУ "НИИ КПССЗ" №0419-2022-0002 "Разработка инновационных моделей управления риском развития болезней системы кровообращения с учетом коморбид-

Таблица 2

Уровень ФА пациентов с ИБС
с учетом проявлений ССА

Проявления ССА	Уровень ФА			p
	Низкий уровень, n (%)	Умеренный уровень, n (%)	Высокий уровень, n (%)	
Нет ССА	59 (39,9)	80 (54,1)	9 (6,1)	0,086
Преастения	32 (55,2)	21 (36,2)	5 (8,6)	
ССА	93 (51,4)	79 (43,6)	9 (5,0)	

Примечание: ССА — синдром старческой астении, ФА — физическая активность.

ности на основе изучения фундаментальных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири".

Результаты

В изучаемой выборке превалировали мужчины, Ме возраста составила 65 [59; 69] лет. Практически все пациенты имели в анамнезе артериальную гипертензию (АГ) (83,5%), стенокардию I-II функционального класса (ФК) (78,8%) и хроническую сердечную недостаточность I-II ФК (91,7%). Сахарный диабет (СД) второго типа был выявлен у четверти пациентов; у трети пациентов диагностированы заболевания артерий нижних конечностей, при этом более половины пациентов имели проявления атеросклероза брахиоцефальных артерий. Проведение каротидной эндартерэктомии вторым этапом было запланировано у 27% пациентов [14].

В зависимости от количества баллов, набранных пациентом по опроснику "Возраст не помеха" на этапе первичного скрининга, был проведен ряд дополнительных тестов для завершения диагностического поиска. Пациенты с общим количеством баллов по опроснику "Возраст не помеха" от 0 до 2 дополнительного тестирования не проходили, т.к. изначально вошли в группу пациентов без ССА (n=88, 23%) согласно диагностическому алгоритму [16]; пациенты с суммарным количеством баллов от 5 до 7 вошли в группу с высоковероятной старческой астенией (n=74, 19%), оставшаяся часть пациентов с преастенией (n=225, 58%) с количеством баллов по опроснику "Возраст не помеха" от 3 до 4 прошла дополнительное тестирование по опроснику "Мини-Ког" и КБТФФ. Таким образом, с учетом результатов многокомпонентного диагностического алгоритма, признаки старческой астении были полностью исключены у 36% пациентов из первоначальной группы с преастенией (n=225), преастения подтвердилась лишь среди 26% пациентов, а наличие ССА было выявлено у 64% пациентов.

На основании полученных результатов, изучаемая выборка пациентов была разделена на новые

три группы: пациенты без ССА — 148 (38%); пациенты с преастенией — 58 (15%) и пациенты с ССА — 181 (47%). В группу преастении (65,00 [60,00; 71,00] лет) и старческой астении (67,00 [61,00; 70,00] лет) вошла самая старшая возрастная категория изучаемой выборки пациентов. Значимо чаще пациенты с преастенией и старческой астенией имели в анамнезе АГ, острое нарушение мозгового кровообращения, факт курения. По остальным анамнестическим данным, коморбидной патологии, параклиническим характеристикам группы сравнения были сопоставимы (таблица 1).

С помощью глобального международного опросника для определения уровня ФА (GPAQ) были выделены уровни интенсивности ФА: 1 — низкий (<599 MET); 2 — умеренный (600-2999 MET); 3 — высокий (>3000 MET). Анализ полученных результатов показал, что в изучаемой выборке пациентов со стабильной формой ИБС — 47,5% (n=184) имеют низкий уровень ФА, 46,5% (n=180) — умеренный уровень ФА и только 6% (n=23) вошли в группу с высоким уровнем ФА. При изучении уровня ФА в группах сравнения в зависимости от проявлений старческой астении, выявленных с помощью многоступенчатого диагностического алгоритма, значимых различий обнаружено не было (таблица 2). Тем не менее, низкий уровень ФА чаще встречался в группе пациентов с преастенией и ССА.

Дополнительный анализ, проведенный в трех возрастных группах по критериям Всемирной Организации Здравоохранения, выявил лишь тенденцию к значимому различию по уровню ФА у пациентов пожилого возраста в зависимости от наличия ССА (p=0,073) (таблица 3). Среди пациентов мужского пола с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла трех возрастных групп значимых различий по уровню ФА в зависимости от наличия старческой астении выявлено не было. При этом женщины среднего возраста без ССА значимо чаще относились к группе умеренного уровня ФА (p=0,036). При анализе внутри каждой группы сравнения по уровню ФА среди мужчин и женщин, значимых различий выявлено не было. В целом, в изучаемой выборке пациентов общий уровень ФА снижался по мере увеличения возраста пациента. Проведенный анализ показал, что есть тенденция в отношении выраженности проявлений старческой астении и уровня ФА в различных возрастных группах, а именно по мере снижения ФА увеличивается доля пациентов, имеющих проявления "хрупкости". Наибольшее число пациентов с преастенией и ССА — 32 (55,2%) и 93 (51,4%), соответственно, имели низкий уровень ФА, при этом умеренный уровень ФА встречался чаще у пациентов без ССА — 80 (54,1%).

Была построена прогностическая модель вероятности выявления старческой астении при по-

Таблица 3

Уровень ФА у пациентов с ИБС различных возрастных групп с учетом ССА

Возрастные группы	Проявления ССА	Уровень ФА			p
		Низкий уровень	Умеренный уровень	Высокий уровень	
45-59 лет	нет ССА	20 (38,5%)	29 (55,8%)	3 (5,8%)	0,186
	преастения	8 (61,5%)	4 (30,8%)	1 (7,7%)	
	ССА	20 (60,6%)	11 (33,3%)	2 (6,1%)	
60-74 года	нет ССА	35 (39,3%)	49 (55,1%)	5 (5,6%)	0,073
	преастения	22 (55%)	14 (35%)	4 (10%)	
	ССА	68 (50,7%)	62 (46,3%)	4 (3%)	
75-90 лет	нет ССА	4 (57,1%)	2 (28,6%)	1 (14,3%)	0,841
	преастения	2 (40%)	3 (60%)	—	
	ССА	5 (35,7%)	6 (42,9%)	3 (21,4%)	

Примечание: ССА — синдром старческой астении, ФА — физическая активность.

Таблица 4

Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления ССА

Предикторы	Unadjusted		Adjusted	
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
Возраст, лет	1,069; 1,039-1,101	<0,001*	1,080; 1,047-1,114	<0,001*
Мужской пол	0,792; 0,501-1,252	0,319	0,585; 0,356-0,959	0,034*
Уровень ФА (умеренный/высокий уровень ФА)	0,612; 0,405-0,924	0,020*	0,560; 0,364-0,862	0,008*

Примечание: * — влияние предиктора статистически значимо ($p \leq 0,050$). ДИ — доверительный интервал, ФА — физическая активность, COR — crude odds ratio (грубое отношение шансов), т.е. отношение шансов, рассчитанное для одного из факторов без учета влияния других факторов. AOR — adjusted odds ratio (скорректированное отношение шансов), т.е. отношение шансов, рассчитанное для одного из факторов с учетом влияния других факторов.

мощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Была разработана прогностическая модель для определения вероятности старческой астении в зависимости от возраста, пола, уровня ФА методом бинарной логистической регрессии. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -4,001 + 0,077X_{\text{возраст}} - 0,537X_{\text{мужской пол}} - 0,580X_{\text{уровень ФА}},$$

где P — вероятность ССА, $X_{\text{возраст}}$ — возраст (количество лет), $X_{\text{мужчины}}$ — пол (0 — женщины, 1 — мужчины), $X_{\text{уровень ФА}}$ — уровень ФА (0 — низкая ФА, 1 — умеренная/высокая ФА)

Полученная регрессионная модель оказалась статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 21,1% наблюдаемой дисперсии ССА. При увеличении возраста на 1 год шансы вы-

явления ССА увеличивались в 1,08 раза. Мужской пол снижал вероятность наличия ССА в 1,71 раза. Умеренный и высокий уровень ФА уменьшал шанс выявления ССА в 1,79 раза (таблица 4).

При оценке зависимости вероятности наличия ССА от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рисунок 1).

Площадь под ROC-кривой составила $0,671 \pm 0,027$ с 95% доверительным интервалом (ДИ): 0,617-0,724. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,624. ССА прогнозировался при значении логистической функции P выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 67,9 и 67,9%, соответственно.

Обсуждение

В проведенном исследовании было выявлено, что наличие ССА у пациентов с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла ассоциировано с низким уровнем ФА. В нескольких исследованиях было показано, что в странах с высоким уровнем приверженности к ФА пациенты с ССА встречаются реже. Так, результаты бразильского эпидемиологического

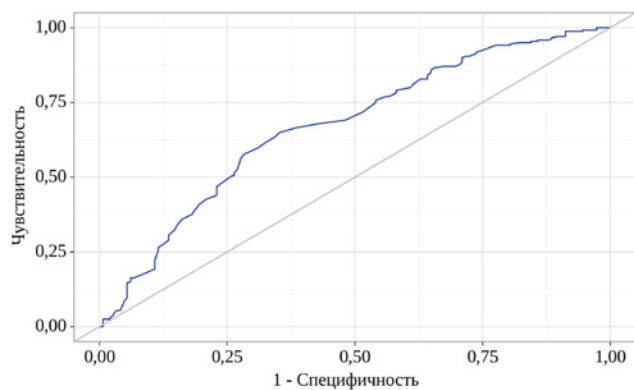


Рис. 1 ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности наличия ССА от значения логистической функции Р.

исследования (457 пожилых респондентов, Ме возраста — 70,25 года; 62,4% женщин; 8,8% были классифицированы как "хрупкие"), показали, что старческая астения более распространена среди лиц с низким уровнем ФА [18]. В исследовании Blodgett J, et al. [10] умеренная ФА у населения пожилого возраста предупреждала развитие "хрупкости". При этом низкая ФА была характерна для лиц пожилого возраста. По данным одного из систематических обзоров обнаружено, что 67% лиц >60 лет ведут малоподвижный образ жизни >8,5 ч/сут. Около 60% пожилых людей сообщили, что сидят >4 ч/сут., 65% сидят перед экраном телевизора >3 ч/сут. [19]. Эти цифры вызывают тревогу, т.к. малоподвижный образ жизни тесно связан с нарушением физической функции, в первую очередь, в пожилой когорте пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями [20]. Возраст, гиперлипидемия, АГ, курение, СД и малоподвижный образ жизни являются факторами риска развития ИБС. Некоторые из этих факторов, такие как питание, курение и ФА, могут быть модифицированы [21].

Низкий уровень ФА является одним из наиболее важных факторов риска развития атеросклероза и неотъемлемым атрибутом преждевременного старения организма. В основе развития атеросклероза и "патологического старения" организма, по данным ряда исследований, лежит хроническое воспаление [22, 23]. ФА умеренной интенсивности играет ключевую роль в предотвращении развития и прогрессирования ИБС, и ССА, о чем свидетельствуют снижение уровня маркеров системного воспаления и коррекция эндотелиальной дисфункции [24]. Таким образом, при умеренном уровне ФА значительно повышается ожидаемая продолжительность жизни и качество жизни пациентов с ИБС и старческой астенией [25].

Для пациентов с ИБС важным фактором, ограничивающим ФА, является стресс-индуцируемая ишемия миокарда. При этом необходимо учитывать, что толерантность к физической нагрузке зависит от тяжести ИБС. Несомненно, что при увеличении тя-

жести ИБС возрастает вероятность коронарной недостаточности, вызванной физической нагрузкой [26]. Таким образом, для пациентов пожилого возраста с множественным поражением коронарных артерий ограничивающими факторами для ФА является не только ССА, но и поражение коронарного русла.

Вместе с тем, сложность поражения коронарных артерий не всегда прямо пропорциональна симптоматике. Пациент со стенозом одной коронарной артерии может быть более симптомным при легкой физической нагрузке, в то время как пациент с многососудистым поражением может быть бессимптомным при более высокой физической нагрузке из-за наличия коронарных коллатералей. Пациенты с ИБС могут реагировать на динамическую и статическую нагрузку по-разному, например, ишемией миокарда, необратимым некрозом миокарда, нарушениями проводимости, прогрессированием сердечной недостаточности, может быть вариабельной реакция артериального давления [27]. Вероятность ишемии миокарда у пациентов с ИБС в первую очередь выше за счет более высокого конечно-диастолического объема и более низкой фракции выброса левого желудочка, что чаще выявляется у пожилых пациентов [26].

"Хрупкие" пациенты с ИБС, находящиеся в группе крайне высокого риска развития неблагоприятных исходов, должны быть проинформированы о необходимости борьбы с гиподинамией и возможных вариантах статических и динамических нагрузок для улучшения качества жизни и прогноза у данной тяжелой когорты населения. Кроме того, необходимо жестко контролировать объем антиангинальной терапии и, при необходимости, выполнение реваскуляризирующих процедур. В условиях полноценной реваскуляризации и/или антиангинальной терапии достаточный уровень ФА будет выступать в качестве фактора вторичной реабилитации ИБС и ССА.

В настоящем исследовании был использован международный опросник GPAQ, как наиболее эффективный и доступный инструмент для определения уровня ФА. Однако существуют некоторые ограничения в интерпретации данного опросника, в т.ч. трудности в разграничении респондентами деятельности, относимой к умеренной или интенсивной активности. Необходимо учитывать возможность завышения ФА при проведении самооценки. Однако до сих пор не было разработано более эффективного способа оценки уровня ФА. Возможно, в проведенном исследовании высокий уровень ФА, выявленный у "хрупких" пациентов старческого возраста, связан с субъективным завышением показателей и более выраженными когнитивными нарушениями у пациентов данной когорты. Вышеописанные факторы можно отнести к некоторым ограничениям настоящего исследования.

Тем не менее, полученные ассоциации не вызывают сомнений в необходимости проведения дополнительных исследований в данной области.

Заключение

До настоящего времени отсутствуют убедительные данные о патогенетических особенностях влияния ФА на риск развития ССА у пациентов с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла. Большинство исследований ограничиваются изучением лишь уровня ФА и факта наличия ССА. В настоящем исследовании обнаружено, что низкий уровень ФА ассоциирован с наличием ССА наряду с половозрастными особенностями пациентов с ИБС и многососудистым пораже-

нием коронарного русла. Вместе с тем, причинно-следственные связи между уровнем ФА и ССА могут быть двойными. Наличие ССА может быть, как следствием низкой ФА, так и ее проявлением. Результаты некоторых интервенционных исследований по изучению влияния физической нагрузки были неудовлетворительными, что подтверждает необходимость проведения дополнительных исследований для поиска патогенетических паттернов, лежащих в основе влияния ФА на развитие и прогрессирование ССА.

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

Литература/References

- Choi J, Ahn A, Kim S, et al. Global Prevalence of Physical Frailty by Fried's Criteria in Community-Dwelling Elderly with National Population-Based Surveys. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16(7):548-50. doi:10.1016/j.jamda.2015.02.004.
- Clegg A, Young J, Iliffe S, et al. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2013;381(9868):752-62. doi:10.1016/S0140-6736(12)62167-9.
- Roe L, Normand C, Wren MA, et al. The impact of frailty on healthcare utilisation in Ireland: evidence from the Irish longitudinal study on ageing. *BMC Geriatr*. 2017;17(1):203. doi:10.1186/s12877-017-0579-0.
- Li G, Ioannidis G, Pickard L, et al. Frailty index of deficit accumulation and falls: data from the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW) Hamilton cohort. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15:185. doi:10.1186/1471-2474-15-185.
- Rockwood K, Song X, MacKnight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*. 2005;173(5):489-95. doi:10.1503/cmaj.050051.
- Vegner EA, Krivoshepova KE, Barbarash OL, et al. Challenges in diagnosing frailty syndrome in the elderly population of different countries. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020;9(4):95-104. (In Russ.) Вегнер Е.А., Кривошапова К.Е., Барбараш О.Л. и др. 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.
- Ates Bulut E, Soysal P, Aydin AE, et al. Vitamin B12 deficiency might be related to sarcopenia in older adults. *Exp Gerontol*. 2017;95:136-40. doi:10.1016/j.exger.2017.05.017.
- Verlaan S, Aspray TJ, Bauer JM, et al. Nutritional status, body composition, and quality of life in community-dwelling sarcopenic and non-sarcopenic older adults: A case-control study. *Clin Nutr*. 2017;36(1):267-74. doi:10.1016/j.clnu.2015.11.013.
- Tieland M, Brouwer-Brolsma EM, Nienaber-Rousseau C, et al. Low vitamin D status is associated with reduced muscle mass and impaired physical performance in frail elderly people. *Eur J Clin Nutr*. 2013;67(10):1050-5. doi:10.1038/ejcn.2013.144.
- Blodgett J, Theou O, Kirkland S, et al. The association between sedentary behaviour, moderate-vigorous physical activity and frailty in NHANES cohorts. *Maturitas*. 2015;80(2):187-91. doi:10.1016/j.maturitas.2014.11.010.
- Ng TP, Feng L, Nyunt MS, et al. Nutritional, Physical, Cognitive, and Combination Interventions and Frailty Reversal Among Older Adults: A Randomized Controlled Trial. *Am J Med*. 2015;128(11):1225-36.e1. doi:10.1016/j.amjmed.2015.06.017.
- Bottle A, Kim D, Hayhoe B, et al. Frailty and comorbidity predict first hospitalisation after heart failure diagnosis in primary care: population-based observational study in England. *Age Ageing*. 2019;48(3):347-54. doi:10.1093/ageing/afy194.
- Clark K, Leathers T, Rotich D, et al. Gait Speed Is Not Associated with Vasogenic Shock or Cardiogenic Shock following Cardiac Surgery, but Is Associated with Increased Hospital Length of Stay. *Crit Care Res Pract*. 2018;23:1538587. doi:10.1155/2018/1538587.
- Krivoshepova KE, Vegner EA, Terentyeva NA, et al. Frailty syndrome in patients with coronary artery disease. *Medical alphabet*. 2020;1(19):6-10. (In Russ.) Кривошапова К.Е., Вегнер Е.А., Терентьева Н.А. и др. Синдром старческой астении у пациентов с ишемической болезнью сердца. Медицинский алфавит. 2020;1(19):6-10. doi:10.33667/2078-5631-2020-19-6-10.
- Krivoshepova KE, Barbarash OL, Vegner EA, et al. The patient with ischemic heart disease and frailty syndrome: characteristics of multimorbidity and in-hospital prognosis after coronary artery bypass surgery. *Russian journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2022;64(2):161-8. (In Russ.) Кривошапова К.Е., Барбараш О.Л., Вегнер Е.А. и др. Пациент с ишемической болезнью сердца и синдромом старческой астении: характеристика мультиморбидности и прогноз госпитального периода при проведении коронарного шунтирования. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2022;64(2):161-8. doi:10.24022/0236-2791-2022-64-2-161-168.
- Tkacheva ON, Kotovskaya YV, Runikhina NK, et al. Clinical guidelines on frailty. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020;(1):11-46. (In Russ.) Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К. и др. Клинические рекомендации "Старческая астения". Российский журнал гериатрической медицины. 2020;(1):11-46. doi:10.37586/2686-8636-1-2020-11-46.
- Keating XD, Zhou K, Liu X, et al. Reliability and Concurrent Validity of Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ): A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(21):4128. doi:10.3390/ijerph16214128.
- da Silva VD, Tribess S, Meneguci J, et al. Association between frailty and the combination of physical activity level and sedentary behavior in older adults. *BMC Public Health*. 2019;19(1):709. doi:10.1186/s12889-019-7062-0.
- Harvey JA, Chastin SF, Skelton DA. Prevalence of sedentary behavior in older adults: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. 2013;10(12):6645-61. doi:10.3390/ijerph10126645.

20. Warren TY, Barry V, Hooker SP, et al. Sedentary behaviors increase risk of cardiovascular disease mortality in men. *Med Sci Sports Exerc.* 2010;42(5):879-85. doi:10.1249/MSS.0b013e3181c3aa7e.
21. Chulkov VS, Gavrilova ES, Chulkov VIS, et al. Primary prevention of cardiovascular disease: focus on improving behavioral risk factors. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(S3):4278. (In Russ.) Чулков В.С., Гаврилова Е.С., Чулков Вл.С. и др. Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: акцент на коррекцию поведенческих факторов риска. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(S3):4278. doi:10.15829/1560-4071-2021-4278.
22. Libby P, Ridker PM, Hansson GK; Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(23):2129-38. doi:10.1016/j.jacc.2009.09.009.
23. Junius-Walker U, Onder G, Soleymani D, et al.; ADVANTAGE JA WP4 Group. The essence of frailty: a systematic review and qualitative synthesis on frailty concepts and definitions. *Eur J Intern Med.* 2018;56:3-10. doi:10.1016/j.ejim.2018.04.023.
24. Colbert LH, Visser M, Simonsick EM, et al. Physical activity, exercise, and inflammatory markers in older adults: findings from the Health, Aging and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52(7):1098-104. doi:10.1111/j.1532-5415.2004.52307.x.
25. Tarazona-Santabalbina FJ, Gómez-Cabrera MC, Pérez-Ros P, et al. A Multicomponent Exercise Intervention that Reverses Frailty and Improves Cognition, Emotion, and Social Networking in the Community-Dwelling Frail Elderly: A Randomized Clinical Trial. *J Am Med Dir Assoc.* 2016;17(5):426-33. doi:10.1016/j.jamda.2016.01.019.
26. Tolga S. Coronary heart disease and exercise. *Turk J Sports Med.* 2016;51(2):056-068. doi:10.5152/tjism.2016.007.
27. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, et al. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(5):4488. (In Russ.) Pelliccia A., Sharma S., Gati S. и др. Рекомендации ESC по спортивной кардиологии и физическим тренировкам у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(5):4488. doi:10.15829/1560-4071-2021-4488.

Минеральная плотность кости и показатели костного обмена у мужчин с хронической сердечной недостаточностью различного генеза

Яралиева Э.К., Скрипникова И.А., Мясников Р.П., Куликова О.В., Новиков В.Е., Мягкова М.А., Выгодин В.А., Драпкина О.М.

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

Цель. Оценить минеральную плотность кости (МПК) и показатели костного обмена у мужчин с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) различного генеза.

Материал и методы. В исследование включено 100 мужчин в возрасте 20-70 лет. Основную группу составили 60 мужчин с ХСН, контрольную группу — 40 мужчин без ХСН. МПК измерялась с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Уровни костных маркеров СТх и P1NP (С-концевого телопептида коллагена I типа и N-концевого пропептида проколлагена I типа) в сыворотке крови определялись методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа.

Результаты. Анализ в группе с ХСН показал наличие значимой обратной корреляционной связи для показателей МПК позвоночника, шейки бедра и проксимального отдела бедра с функциональным классом ХСН, независимый характер которой был подтвержден многофакторным регрессионным анализом: МПК L1-L4 ($\beta = -0,135$, $p = 0,001$), шейка бедра ($\beta = -0,122$, $p = 0,001$), проксимальный отдел бедра ($\beta = -0,127$, $p = 0,001$). Однако средние значения МПК во всех измеренных участках скелета не различались в основной и контрольной группах. Средний уровень P1NP был значимо ниже в группе ХСН в сравнении с контрольной группой — $42,5 \pm 15,0$ vs $52,6 \pm 19,8$ нг/мл ($p = 0,007$). Маркер костной резорбции СТх независимо ассоциировался со стадией ХСН ($\beta = 0,137$, $p = 0,001$) и уровнем N-концевого промозгового натрийуретического пептида ($\beta = 0,128$, $p = 0,001$), а также отрицательно коррелировал с фракцией выброса левого желудочка ($r = -0,36$, $p < 0,01$) и положительно — с конечно-диастолическим объемом левого желудочка ($r = 0,34$, $p < 0,01$).

Заключение. У мужчин с ХСН МПК обратно связана с функциональным классом ХСН, который выступает как независимый фактор снижения костной массы. Различий в частоте низкой костной массы у мужчин с ХСН и в контрольной группе выявлено не было. Отмечено значимое снижение маркера костеобразования у больных ХСН по сравнению с контрольной группой и ассоциация маркера костной резорбции с показателями тяжести ХСН.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, минеральная плотность кости, остеопения, остеопороз, маркеры костного обмена.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 08/08-2023

Рецензия получена 16/08-2023

Принята к публикации 24/08-2023



Для цитирования: Яралиева Э.К., Скрипникова И.А., Мясников Р.П., Куликова О.В., Новиков В.Е., Мягкова М.А., Выгодин В.А., Драпкина О.М. Минеральная плотность кости и показатели костного обмена у мужчин с хронической сердечной недостаточностью различного генеза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(8):3694. doi:10.15829/1728-8800-2023-3694. EDN FXUPOZ

Bone mineral density and parameters of bone metabolism in men with heart failure of various origins

Yaraliev E. K., Skripnikova I. A., Myasnikov R. P., Kulikova O. V., Novikov V. E., Myagkova M. A., Vygodin V. A., Drapkina O. M.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. To evaluate bone mineral density (BMD) and parameters of bone metabolism in men with heart failure (HF) of various origins.

Material and methods. The study included 100 men aged 20-70 years. The main group consisted of 60 men with HF, while the control group — 40 men without HF. BMD was measured using dual energy X-ray absorptiometry. The levels of C-terminal telopeptide type I collagen (CTx) and N-terminal propeptide type 1 procollagen (P1NP) were determined in blood serum by electrochemiluminescence immunoassay.

Results. Analysis in the group with HF showed a significant inverse correlation for the BMD of the spine, femoral neck and proximal femur with HF class, the independent nature of which was confirmed by multivariate regression analysis: BMD L1-L4 ($\beta = -0,135$, $p = 0,001$), femoral neck ($\beta = -0,122$, $p = 0,001$), proximal femur ($\beta = -0,127$, $p = 0,001$). However, the average values of BMD in all measured areas did not differ in the main and control groups. The mean P1NP level was significantly lower in the HF group compared to the control group — $42,5 \pm 15,0$ vs $52,6 \pm 19,8$ ng/ml

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: elvira.yaralievayandex.ru

[Яралиева Э.К.* — м.н.с. отдела профилактики остеопороза и коморбидных состояний, ORCID: 0000-0003-0700-9967, Скрипникова И.А. — д.м.н., руководитель отдела профилактики остеопороза и коморбидных состояний, ORCID: 0000-0002-1763-0725, Мясников Р.П. — к.м.н., в.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, ORCID: 0000-0002-9024-5364, Куликова О.В. — к.м.н., н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, ORCID: 0000-0002-3138-054X, Новиков В.Е. — к.м.н., н.с. отдела профилактики остеопороза и коморбидных состояний, ORCID: 0000-0003-0364-0831, Мягкова М.А. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактики остеопороза и коморбидных состояний, ORCID: 0000-0003-0897-3811, Выгодин В.А. — с.н.с. лаборатории биостатистики, ORCID: 0000-0003-0615-4548, Драпкина О.М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

($p=0,007$). The bone resorption marker CTx was independently associated with HF stage ($\beta=0,137$, $p=0,001$) and N-terminal pro-brain natriuretic peptide level ($\beta=0,128$, $p=0,001$), and also negatively correlated with the left ventricular ejection fraction ($r=-0,36$, $p<0,01$) and positively — with left ventricular end-diastolic volume ($r=0,34$, $p<0,01$).

Conclusion. In men with HF, BMD is inversely related to HF class, which acts as an independent factor in reducing bone mass. There were no differences in the frequency of low bone mass in men with HF and in the control group. A significant decrease in bone formation marker in patients with HF compared with the control group and an association of bone resorption marker with HF severity were noted.

Keywords: heart failure, bone mineral density, osteopenia, osteoporosis, markers of bone metabolism.

Relationships and Activities: none.

Yaraliev E. K.* ORCID: 0000-0003-0700-9967, Skripnikova I. A. ORCID: 0000-0002-1763-0725, Myasnikov R. P. ORCID: 0000-0002-9024-5364,

Kulikova O. V. ORCID: 0000-0002-3138-054X, Novikov V. E. ORCID: 0000-0003-0364-0831, Myagkova M. A. ORCID: 0000-0003-0897-3811, Vygodin V. A. ORCID: 0000-0003-0615-4548, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
elvira.yaraliev@yandex.ru

Received: 08/08-2023

Revision Received: 16/08-2023

Accepted: 24/08-2023

For citation: Yaraliev E. K., Skripnikova I. A., Myasnikov R. P., Kulikova O. V., Novikov V. E., Myagkova M. A., Vygodin V. A., Drapkina O. M. Bone mineral density and parameters of bone metabolism in men with heart failure of various origins. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(8):3694. doi:10.15829/1728-8800-2023-3694. EDN FXUPOZ

АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, МПК — минеральная плотность кости, ОП — остеопороз, ОЩФ — общая щелочная фосфатаза, ПОБ — проксимальный отдел бедра, ПТГ — паратгормон, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СТх — С-концевой телопептид коллагена I типа, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ФР — фактор(-ы) риска, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ШБ — шейка бедра, ШОКС — шкала оценки клинического состояния в модификации В. Ю. Мареева (2000), NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, NYHA — New-York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация сердца), SD — стандартное отклонение, P1NP — N-концевой пропептид проколлагена I типа.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- В небольшом числе имеющихся исследований отмечается снижение показателей минеральной плотности кости (МПК) и увеличение частоты остеопороза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Это объясняется авторами общими факторами риска остеопорозных переломов и ХСН, а также возможными общими звеньями патогенеза.

Что добавляют результаты исследования?

- В данном исследовании проводился тщательный отбор респондентов с целью минимизации общих факторов риска для ХСН и остеопороза, которые заведомо приводят к снижению костной массы и увеличению риска переломов. Однако, несмотря на это, выявлена значимая обратная взаимосвязь показателей МПК с функциональным классом ХСН, что согласуется с результатами предыдущих исследований о возможном отрицательном влиянии основного заболевания на МПК.

Key messages

What is already known about the subject?

- In a small number of available studies, there is a decrease in bone mineral density (BMD) and an increase in osteoporosis incidence in patients with heart failure (HF). This is explained by the authors common risk factors for osteoporotic fractures and HF, as well as possible common links in pathogenesis.

What might this study add?

- This study was carefully selected to minimize the common risk factors for HF and osteoporosis that are known to lead to decreased bone mass and increased risk of fracture. However, despite this, a significant inverse relationship was found between BMD parameters and HF class, which is consistent with previous studies on the possible negative impact of the underlying disease on BMD.

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является частым, неблагоприятным исходом многих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), причем тяжесть прогноза при ХСН сопоставима с онкологическими заболеваниями [1]. Распространенность ХСН в европейской части Российской Федерации составляет 8,2%, доля пациентов с ХСН III-IV функционального класса (ФК) — 3,1% [2].

Общая смертность пациентов любого ФК ХСН за 9-летний период наблюдения составляет 6,0%, что выше популяционной в 10,1 раза (отношение шансов = 10,1, $p<0,0001$) [2].

С целью улучшения прогноза пациентов с ХСН, поддержания физической активности и качества жизни, все большее внимание уделяется сопутствующим заболеваниям. ХСН сопровождается широким спектром метаболических нарушений

в опорно-двигательном аппарате, жировом обмене, мышечной ткани, которые могут привести к потере веса вплоть до сердечной кахексии [3]. В ряде исследований была показана связь ХСН с низкой костной массой, которая является суррогатным маркером остеопороза (ОП) [4, 5].

ОП широко распространен в Российской Федерации, и особую значимость имеет осложнение в виде перелома проксимального отдела бедра (ПОБ), характеризующегося высокой летальностью [6]. В крупном исследовании [7] пожилых мужчин и женщин с ХСН после перенесенного остеопоротического перелома бедра смертность увеличивалась в ~2 раза по сравнению с лицами с ХСН без перелома. В другом крупном популяционном когортном исследовании [8] за 5-летний период наблюдения у больных ХСН было отмечено на 30% больше переломов, чем у пациентов без ХСН.

Современные данные свидетельствуют об общих факторах риска (ФР) у ХСН и ОП. Среди них выделяют возраст, постменопаузу, курение, низкую физическую активность, ограничение пребывания на солнце, почечную дисфункцию, сахарный диабет (СД). Предполагают, что патофизиология ХСН и остеопоротических переломов может также иметь некоторые общие механизмы. Экспериментальные исследования показывают, что гиперальдостеронизм, являющийся ключевым компонентом патогенеза ХСН, также может быть причиной потери костной массы у данных пациентов [9]. Другим потенциальным общим патофизиологическим механизмом развития ХСН и ОП является действие матриксных белков, таких как коллаген 1-го типа, протеогликан, остеопонтин и остеонектин, которые содержатся в компонентах костного и сосудистого матрикса [10]. Матриксные белки играют важную роль как в формировании костной ткани, так и в развитии атеросклероза. Повышенная продукция цитокинов (интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли α) также может лежать в основе патогенеза как сердечной недостаточности, так и ОП [11]. Свой вклад в изменение процессов ремоделирования костной ткани и потерю костной массы при ХСН также вносят, по всей вероятности, окислительный стресс, гипоперфузия костной ткани и дефицит питания при кахексии [12].

Вышесказанное позволяет рассматривать пациентов с ХСН как группу высокого риска по снижению костной массы и развитию остеопоротических переломов. Понимание причинно-следственной связи ХСН и ОП, а также вклад общих ФР является предметом научных дискуссий и может послужить платформой для профилактических и терапевтических мероприятий, направленных на оба состояния.

Цель — оценить минеральную плотность кости (МПК) и показатели костного обмена у мужчин с ХСН различного генеза.

Материал и методы

Настоящее исследование проведено на базе ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России. В одномоментное исследование включено 100 мужчин в возрасте 20–70 лет, подписавших информированное согласие. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Основную группу составили 60 пациентов с ХСН I–III ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA — New-York Heart Association) и фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $\leq 50\%$, диагностированной не менее чем за 1 год перед включением в исследование. Критериями включения в основную группу явились мужской пол, стабильное течение заболевания, отсутствие госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН в течение последних 6 мес., отсутствие изменений в составе групп препаратов для лечения ХСН в течение 6 мес. до включения в исследование, в случае приема петлевых диуретиков — прием препарата на протяжении >6 мес. В контрольную группу вошли 40 мужчин без ХСН, среди них 20 человек с гипертонической болезнью 1–2 стадии и 20 здоровых лиц. Критерии невключения для всех групп: наличие хронических заболеваний, влияющих на костный обмен — аутоиммунные и онкологические заболевания, миеломная болезнь и другие гематологические заболевания, тяжелая печеночная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации <35 мл/мин), гиперфункция щитовидной железы, синдром Кушинга, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, СД 1 и 2 типа, ревматоидный артрит и заболевания соединительной ткани; сопутствующая или в прошлом терапия бисфосфонатами, кальцитонином, эстрогенами, глюкокортикостероидами, цитостатиками, препаратами витамина D или кальция, варфарином; инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения в течение последних 6 мес. перед исследованием, ревматические пороки сердца, инфекционный эндокардит; алкогольная, токсическая, дисгормональная кардиомиопатии; участие пациента в исследованиях лекарственных препаратов. Проводился опрос пациентов, включающий информацию о ФР ССЗ и ОП, сопутствующих заболеваниях и принимаемых препаратах, регистрировались антропометрические показатели (рост, вес), артериальное давление и частота сердечных сокращений. Всем мужчинам выполнялся тест шестиминутной ходьбы, для оценки клинического состояния у пациентов с ХСН использовали шкалу (ШОКС) в модификации В. Ю. Мареева, 2000.

В сыворотке крови определялись следующие биохимические показатели: кальций общий, фосфор неорганический, общая щелочная фосфатаза (ОЩФ), витамин D, паратгормон (ПТГ), альдостерон. Для подтверждения диагноза ХСН измерялся уровень N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Маркер костной резорбции C-концевой телопептид коллагена 1 типа (CTX) и маркер костеобразования N-концевой пропептид проколлагена 1 типа (P1NP) исследовали с помощью электрохемилюминесцентного метода.

МПК позвоночника (L1–L4), шейка бедра (ШБ) и ПОБ измеряли с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате Hologic (Delphi W, США). Показатели МПК оценивались как в абсолютных значениях (г/см^2), так и в величинах стандартного отклонения (SD). Согласно критериям Всемирной ор-

Таблица 1

Клинико-инструментальная характеристика групп пациентов

Показатели	ХСН (n=60) M±SD Me [Q25; Q75]	Контрольная группа (n=40) M±SD Me [Q25; Q75]	p
Возраст (лет)	55,3±10,4 57 [50; 64]	52,9±12,2 56 [46; 63]	0,295
ИМТ (кг/м ²)	28,6±3,9 28,4 [25; 32]	28,5±4,7 27,4 [26; 31]	0,929
Окружность талии (см)	103,8±10,5 102 [96; 112]	100±12,9 99,5 [90; 108]	0,11
САД (мм рт.ст.)	117,5±19 115 [130; 105]	132±15,9 128 [140; 121]	0,0002
ДАД (мм рт.ст.)	78,3±12,5 79 [90; 70]	85,5±10 85 [90; 80]	0,003
ЧСС (уд./мин)	70,3±12,6 70 [76; 61]	72,8±11,5 72 [75; 65]	0,311
Наличие избыточной массы тела, %	77	77,5	0,923
Наличие ожирения любой из трех степеней, %	35	35	1,0
Курение, %	10	30	0,013
АГ, %	73	50	0,035
ФВ ЛЖ	39 [31; 46]	нет данных	
NT-proBNP, нг/мл	359 [202; 1668]	нет данных	
Лекарственная терапия			
Петлевые диуретики, %	58	0	
Тиазидные диуретики, %	3	0	
АМКР, %	68	0	
иАПФ, %	33	27,5	0,536
БРА, %	30	13,5	0,165
АРНИ, %	30	0	
ББ, %	90	10	<0,001
Антагонисты кальция, %	10	10	1,0
Статины, %	65	12,5	<0,001
Антиаритмические препараты, %	22	0	
ПОАК, %	52	0	
Антиагреганты, %	45	0	

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, ББ — β-блокаторы, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, ДАД — диастолическое артериальное давление, иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ИМТ — индекс массы тела, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, САД — систолическое артериальное давление, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

ганизации здравоохранения диагноз низкой костной массы устанавливался для мужчин <50 лет на основании Z-критерия при значении -2SD и ниже, для мужчин ≥50 лет по T-критерию (остеопения от -1 до -2,5SD, ОП от -2,5SD и ниже).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных статистических программ SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., USA). Для непрерывных величин представлено среднее значение (M) и SD, а также медиана (Me) и интерквартильный размах [Q25; Q75]. При анализе межгрупповых различий для показателей, измеренных по интервальным шкалам, вычисляли значения параметрического t-критерия Стьюдента и непараметрического критерия точной вероятности Фишера. Также был использован набор непараметрических критериев, содержащий тесты ANOVA-1-WAY и тесты Вилкоксона, Краскела-Уоллеса, Ван-дер-Вардена и Сэвиджа. При корреляционном анализе рассматривали линейные корреляции по Пирсону и ранговые корреляции по Спирмену. Значимость различий между распределениями ранговых показателей в таблицах сопряженности оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона. Для оценки отношения шансов клинико-инструментальных и лабораторных показателей в изменении костной массы было использовано многомерное моделирование с расчетом пошаговых регрессий. Достоверными считались результаты при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика пациентов в целом по группам представлена в таблице 1. Медиана возраста в основной группе составила 57 [50; 64] лет, в группе сравнения — 56 [46; 63] лет. Группы были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела (ИМТ), частоте избыточной массы тела и ожирения и различались по частоте курения и артериальной гипертензии (АГ). В группе ХСН пациенты чаще принимали ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина, β-блокаторы (ББ), антагонисты минералокортикоидных рецепторов, статины, петлевые диуретики, прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), антиаритмические препараты, антиагреганты в сравнении с контрольной группой.

Среди причин ХСН наиболее часто выступала сочетанная сердечно-сосудистая патология: сочетание АГ с ишемической болезнью сердца (ИБС) у 57%, АГ с фибрилляцией предсердий у 15%. Среди пациентов с ИБС инфаркт миокарда перенесли 50%. Различные варианты кардиомиопатий встречались у 28% пациентов. При этом большинство пациентов имели атеросклеротический генез ХСН (65%), остальные 35% по данным доплеровского ультразвукового исследования и ангиографии не имели атеросклеротического поражения сосудов. Низкую ФВ ЛЖ (<40%) имели 48% пациентов, промежуточную ФВ ЛЖ (40–50%) — 52% мужчин.

Согласно классификации В. Х. Василенко Н. Д. Стражеско более половины пациентов с ХСН имели 2А стадию заболевания (57%), 20% — 1 стадию, 23% — 2Б стадию. Согласно классификации по NYHA и ШОКС подавляющее число пациентов отнесены к I–II ФК ХСН (рисунок 1).

У мужчин с ХСН отмечалось снижение МПК в зависимости от повышения ФК во всех измеря-

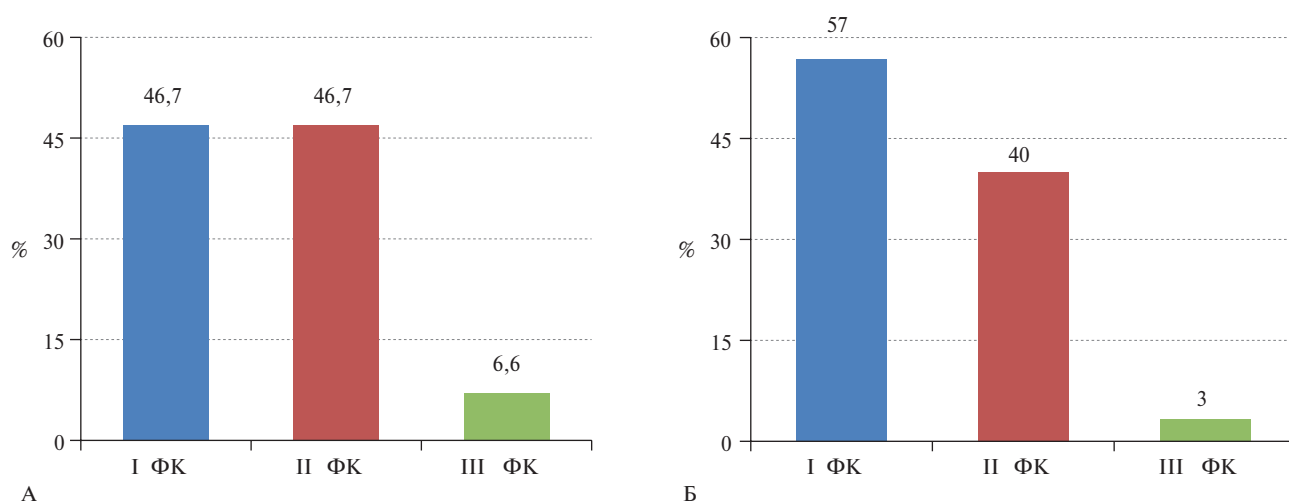


Рис. 1 Распределение пациентов с ХСН в зависимости от ФК: А — по классификации NYHA, Б — по ШОКС.

Примечание: ФК — функциональный класс.

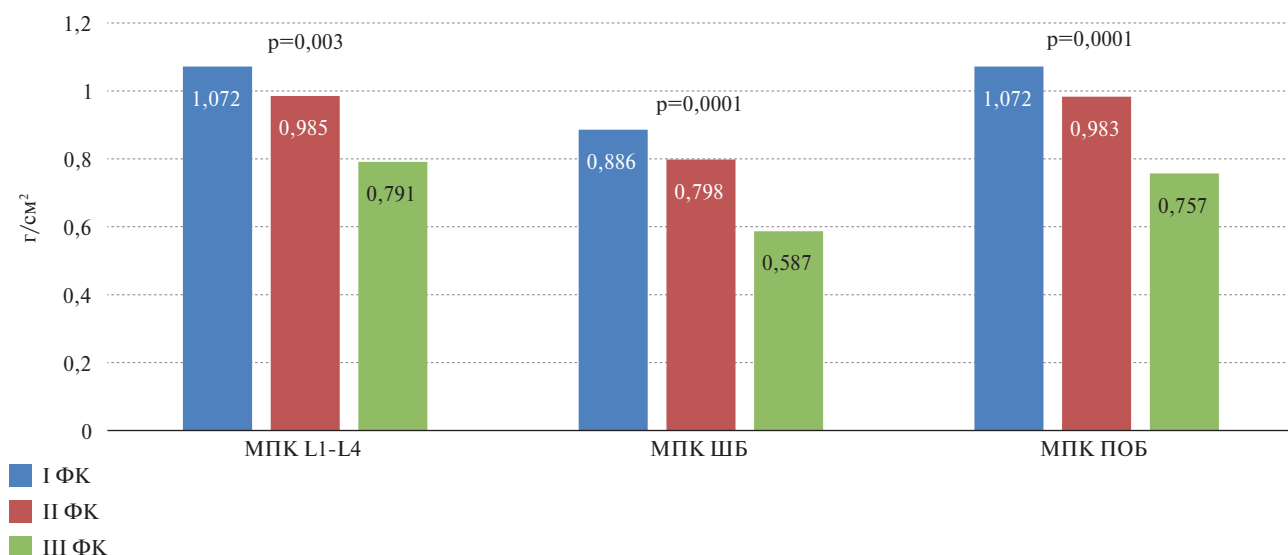


Рис. 2 МПК у мужчин с ХСН в зависимости от ФК ХСН по NYHA.

Примечание: p — статистическая значимость между ФК ХСН. МПК — минеральная плотность кости, ПОБ — проксимальный отдел бедра, ФК — функциональный класс, ШБ — шейка бедра.

емых участках скелета (рисунок 2). Выявлена значимая отрицательная корреляционная связь между ФК ХСН по NYHA и показателями МПК L1-L4 ($r=-0,41$, $p<0,01$), МПК ШБ ($r=-0,53$, $p<0,001$), ПОБ ($r=-0,52$, $p<0,001$). Аналогичная взаимосвязь определена между ФК ХСН по ШОКС и показателями МПК L1-L4 ($r=-0,45$, $p<0,001$), ШБ ($r=-0,51$, $p<0,001$), ПОБ ($r=-0,50$, $p<0,001$). В многомерном регрессионном анализе подтвержден независимый характер взаимосвязи ФК ХСН с МПК L1-L4 ($\beta=-0,135$, $p=0,0003$), ШБ ($\beta=-0,122$, $p=0,0001$), ПОБ ($\beta=-0,127$, $p=0,0001$) с учетом возраста, ИМТ, NT-proBNP, теста шестиминутной ходьбы.

При оценке МПК позвоночника, ШБ и ПОБ не было обнаружено достоверных различий в средних показателях между основной и контрольной группами (таблица 2). Согласно приведенным ра-

нее критериям низкая МПК у мужчин <50 лет обнаружена у 23% лиц с ХСН и 18% контрольной группы ($p=0,328$), у мужчин ≥ 50 лет остеопения выявлена у 35% пациентов основной группы и 34% контрольной группы ($p=0,314$), ОП — у 17% и 10% ($p=0,321$), соответственно.

Дефицит витамина D выявлен у 62% больных с ХСН и 52% группы контроля ($p=0,36$), недостаточность витамина D — у 23 и 35% ($p=0,32$), соответственно. По уровню сывороточного витамина D достоверных различий между группами не выявлено. Медианы показателей фосфора неорганического, ОЩФ, ПТГ и альдостерона были значимо выше в группе ХСН, но не выходили за рамки референсных значений. Концентрация маркера костеобразования P1NP в сыворотке крови была значимо ниже в основной группе в сравнении с группой

Таблица 2

Сравнительная характеристика показателей МПК

Показатели	ХСН (n=60) M±SD	Контроль (n=40) M±SD	p
МПК (L1-L4), г/см ²	1,013±0,17	1,026±0,15	0,7
T-критерий (L1-L4), SD	-0,707±1,62	-0,855±1,27	0,677
Z-критерий (L1-L4), SD	-0,429±1,3	0,282±1,46	0,212
МПК ШБ, г/см ²	0,825±0,14	0,838±0,13	0,644
T-критерий для ШБ, SD	-0,939±0,95	-0,848±0,87	0,679
Z-критерий для ШБ, SD	0,207±1,07	0,291±1,45	0,869
МПК в ПОБ, г/см ²	1,009±0,15	1,021±0,14	0,698
T-критерий для ПОБ, SD	-0,02±0,96	-0,145±0,81	0,798
Z-критерий для ПОБ, SD	0,25±0,9	0,418±1,41	0,72

Примечание: МПК — минеральная плотность кости, ПОБ — проксимальный отдел бедра, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ШБ — шейка бедра, SD — стандартное отклонение.

Таблица 3

Характеристика лабораторных показателей

Показатель	ХСН (n=60) M±SD Me [Q25; Q75]	Контрольная группа (n=40) M±SD Me [Q25; Q75]	p
ОЩФ, ммоль/л	83,2±35,0 82,5 [62; 92]	68,6±17,1 65 [56; 81]	0,007
Фосфор неорганический, ммоль/л	1,12±0,17 1,09 [1; 1,25]	1,05±0,13 1,01 [1; 1,25]	0,028
Общий кальций, ммоль/л	2,36±0,14 2,37 [2,26; 2,44]	2,32±0,13 2,32 [2,23; 2,42]	0,224
Витамин D, нг/мл	19,0±9,5 17 [11; 25]	21,3±10,4 20 [14; 25]	0,255
ПТГ, пг/мл	90,1±56,5 74 [59; 101]	70,7±26,5 60 [48; 75]	0,024
PINP, нг/мл	42,5±15,0 37 [32; 54]	52,6±19,8 51 [38; 66]	0,007
СТх, нг/мл	0,43±0,22 0,38 [0,25; 0,52]	0,39±0,15 0,36 [0,28; 0,49]	0,378
Альдостерон	212,3±182,4 162 [116; 238]	156,2±84,7 141 [97; 217]	0,041

Примечание: ОЩФ — общая щелочная фосфатаза, ПТГ — паратгормон, СТх — С-концевой телопептид коллагена I типа, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, PINP — N-концевой пропептид проколлагена I типа.

контроля. По среднему уровню маркера костной резорбции СТх достоверные различия между группами отсутствовали, однако значения СТх выше референсных отмечены у 7% больных ХСН и не встречались среди пациентов контрольной группы ($p<0,05$) (таблица 3).

При анализе взаимосвязи маркеров костного обмена с показателями тяжести ХСН выявлены статистически значимые положительные корреляции между маркером резорбции костной ткани СТх и стадией ХСН ($r=0,28$, $p<0,05$), NT-proBNP ($r=0,41$, $p<0,01$), а также с эхокардиографическими показателями: отрицательная корреляционная связь с ФВ ЛЖ ($r=-0,36$, $p<0,01$) и положитель-

ная связь с конечно-диастолическим объемом ЛЖ ($r=0,34$, $p<0,01$). Корреляции между ФК ХСН и СТх не определялись. В регрессионном анализе была подтверждена связь СТх со стадией ХСН ($\beta=0,137$, $p=0,001$) и NT-proBNP ($\beta=0,128$, $p=0,001$) с учетом в качестве конфаундеров ПТГ, ОЩФ и альдостерона. Также выявлена положительная корреляционная связь ПТГ с уровнем NT-proBNP ($r=0,416$, $p<0,001$).

Обсуждение

Настоящая работа посвящена изучению состояния костной ткани у мужчин с ХСН различной этиологии. Исследования по изучению МПК у пациентов с ХСН немногочисленны, в большинстве случаев выполнены у пожилых женщин, а результаты носят противоречивый характер. Тем не менее, в метаанализе [4], включавшем 6 клинических проспективных и наблюдательных исследований типа "случай-контроль" (552 пациента с ХСН и 243 пациента без ХСН), было показано, что у пациентов с ХСН МПК была значительно ниже по сравнению со здоровым контролем, причем степень снижения МПК коррелировала с тяжестью заболевания. Принимая во внимание тот факт, что ~30% переломов бедра приходится на мужчин, а уровень госпитальной смертности и смертности в течение первого года после перенесенного перелома бедра у мужчин выше, чем у женщин [13], представляет интерес проанализировать изменение МПК у мужчин с ХСН. В настоящем исследовании были выявлены ассоциации между наличием и тяжестью ХСН и снижением костной массы несмотря на то, что мужчины отличались относительно молодым возрастом (медиана возраста 57 лет), тогда как в ряде работ отечественных и зарубежных авторов средний возраст пациентов значимо превышал данное значение. В то же время, в большинстве опубликованных работ в группу пациентов с ХСН были включены лица женского пола, в т.ч. и в постменопаузе. Как известно, распространенность ОП у женщин выше, чем у мужчин, потеря костной массы начинается раньше, уже в первые 5 лет после менопаузы, а в поздней постменопаузе быстро нарастает риск ССЗ, обусловленных атеросклерозом, и остеопорозных переломов [14]. В работах отечественных авторов [15, 16] большинство пациентов с ХСН представлено женщинами, а средний возраст пациентов составил 86,9±4,6 и 73,2±6,9 лет, соответственно.

Для минимизации влияния на костную массу исключались заболевания и состояния, приводящие к потере МПК, в частности СД 1 и 2 типа был отнесен к критериям невключения, в связи с известным ухудшением качества кости и увеличения риска переломов [17]. Однако в предыдущих исследованиях [8, 16] среди сопутствующих заболе-

ваний у пациентов с ХСН присутствовал СД, который в настоящее время рассматривается в качестве этиологического фактора как ХСН, так и ОП.

В отечественных работах причиной развития ХСН являлась ИБС в сочетании с АГ, что предусматривает атеросклеротический генез ХСН. В то время как в настоящее исследование были включены пациенты с ХСН как атеросклеротического, так и неатеросклеротического генеза. Связь между атеросклерозом и ОП подтверждена в эпидемиологических, клинических и экспериментальных исследованиях [18–20].

Следует отметить, что в настоящей работе пациенты с ХСН были представлены в большинстве случаев 2А стадией заболевания, I–II ФК по NYHA, т.е. с относительно легким течением заболевания. Полученные данные в группе ХСН о снижении костной массы при нарастании ФК ХСН подтверждаются данными других проведенных исследований [4, 21] и предполагают зависимость степени изменений МПК от тяжести ХСН.

Низкие значения маркера костного метаболизма P1NP у пациентов с ХСН в отличие от контрольной группы наводят на мысль о преимущественном подавлении костеобразования в процессе ремоделирования костной ткани, о чем упоминали и другие авторы [15]. Увеличение уровня СТх при нарастании тяжести (стадии ХСН) и концентрации NT-proBNP свидетельствует о повышении костной резорбции и ускоренной потере костной массы на фоне прогрессирования сердечной недостаточности [15, 22]. Возможно, что костные маркеры, особенно СТх, которые отражают более ранние изменения в метаболизме костной ткани, чем МПК, в дальнейшем могут быть использованы для прогнозирования потери костной массы у пациентов с ХСН.

Выявленное в данном исследовании повышение концентрации ПТГ у больных ХСН по сравнению с контрольной группой, согласуется с результатами других исследований [12, 16]. Причинами вторичного гиперпаратиреоза при ХСН выступают нарушение функции почек, повышенный уровень

альдостерона, усиленная секреция кальция с мочой при длительном приеме петлевых диуретиков, нарушение всасывания кальция, а также синтеза витамина D [23]. У больных ХСН вторичный гиперпаратиреоз тесно коррелирует со снижением МПК, а также с тяжестью заболевания [24]. В подтверждение этому мы наблюдали отрицательную корреляционную связь между уровнем ПТГ и показателем МПК ШБ ($r=-0,266$, $p<0,05$) и положительную корреляционную связь с уровнем NT-proBNP ($r=0,416$, $p<0,001$).

Ограничения исследования. В исследовании продемонстрированы результаты промежуточного анализа и не рассмотрены ассоциации МПК с лекарственными препаратами, такими как антигипертензивные, антиаритмические петлевые диуретики, которые могут оказывать влияние на МПК внутри группы ХСН.

Одномоментный дизайн исследования и относительно небольшое число пациентов не позволяют определить причинно-следственные связи между МПК, маркерами костного обмена и клинико-инструментальными параметрами ХСН, поэтому необходимы проспективные исследования.

Заключение

Снижение МПК выявлено у >50% мужчин с ХСН, при этом костная масса негативно ассоциируется с ФК ХСН. У мужчин с ХСН различного генеза не было обнаружено различий в показателях МПК в сравнении с контрольной группой. Изменение маркеров костного метаболизма свидетельствует о подавлении костеобразования в целом у мужчин с ХСН и ассоциации костной резорбции с тяжестью заболевания. Для доказательства устойчивости связи ХСН с нарушением минерализации и метаболизма костной ткани требуется дальнейшее наблюдение за пациентами.

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

Литература/References

1. Cavanagh CE, Rosman L, Spatz ES, et al. Dying to know: prognosis communication in heart failure. ESC Heart Fail. 2020;7(6):3452–63. doi:10.1002/ehf2.12941.
2. Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. Kardiologiya. 2021;61(4):4–14. (In Russ.) Поляков Д. С., Фомин И. В., Беленков Ю. Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. Кардиология. 2021;61(4):4–14. doi:10.18087/cardio.2021.4.n1628.
3. von Haehling S, Arzt M, Doehner W, et al. Improving exercise capacity and quality of life using non-invasive heart failure treatments: evidence from clinical trials. Eur J Heart Fail. 2021;23(1):92–113. doi:10.1002/ehf2.1838.
4. Xing W, Lv X, Gao W, et al. Bone mineral density in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. Clin Interv Aging. 2018;13:343–53. doi:10.2147/CIA.S154356.
5. Ge G, Li J, Wang Q. Heart failure and fracture risk: a meta-analysis. Osteoporos Int. 2019;30(10):1903–9. doi:10.1007/s00198-019-05042-2.
6. Lesnyak OM, Baranova IA, Belova KYu, et al. Osteoporosis in Russian Federation: epidemiology, socio-medical and economical aspects (review). Traumatology and Orthopedics of Russia. 2018;24:155–68. (In Russ.) Лесняк О. М., Баранова И. А., Белова К. Ю. и др. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты

- проблемы (обзор литературы). Травматология и ортопедия России. 2018;24(1):155-68. doi:10.21823/2311-2905-2018-24-1-155-168.
7. Carbone L, Buzková P, Fink HA, et al. Hip fractures and heart failure: findings from the Cardiovascular Health Study. Eur Heart J. 2010;31(1):77-84. doi:10.1093/eurheartj/ehp483.
8. Majumdar SR, Ezekowitz JA, Lix LM, et al. Heart failure is a clinically and densitometrically independent risk factor for osteoporotic fractures: population-based cohort study of 45,509 subjects. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(4):1179-86. doi:10.1210/jc.2011-3055.
9. Mo C, Ke J, Zhao D, Zhang B. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in bone metabolism. J Bone Miner Metab. 2020;38:772-9. doi:10.1007/s00774-020-01132-y.
10. Baldini V, Mastropasqua M, Francucci CM, D'Erasmo E. Cardiovascular disease and osteoporosis. J Endocrinol Invest. 2005;28(10):69-72.
11. Cauley JA, Danielson ME, Boudreau RM, et al. Inflammatory markers and incident fracture risk in older men and women: the Health Aging and Body Composition Study. J Bone Miner Res. 2007;22(7):1088-95. doi:10.1359/jbmr.070409.
12. Loncar G, Cvetinovic N, Lainscak M, et al. Bone in heart failure. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2020;11:381-93. doi:10.1002/jcsm.12516.
13. Vilaca T, Eastell R, Schini M. Osteoporosis in men. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022;10(4):273-83. doi:10.1016/s2213-8587(22)00012-2.
14. Skripnikova IA. Relationship of atherosclerosis-induced cardiovascular diseases and osteoporosis in postmenopausal women. Modern Rheumatology Journal. 2008;2(1):41-7. (In Russ.) Скрипникова И.А. Взаимосвязь сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом, и остеопороза у женщин в постменопаузе. Современная ревматология. 2008;2(1):41-7. doi:10.14412/1996-7012-2008-456.
15. Topolyanskaya SV, Osipovskaya IO, Lifanova LS, et al. Mineral density and metabolism of bone tissue in patients with chronic heart failure insufficiency of senior age. The Russian Archives of Internal Medicine. 2017;7(3):205-11. (In Russ.) Тополянская С.В., Осиповская И.А., Лифанова Л.С. и др. Минеральная плотность и метаболизм костной ткани у больных хронической сердечной недостаточностью старческого возраста. Архивъ внутренней медицины. 2017;7(3):205-11. doi:10.20514/2226-6704-2017-7-3-205-211.
16. Larina VN, Raspopova TN. Bone metabolism and mineral density in chronic heart failure. Kardiologiya. 2016;56:7. (In Russ.) Ларина В.Н., Распопова Т.Н. Минеральная плотность костной ткани и костный обмен при хронической сердечной недостаточности. Кардиология. 2016;56:7. doi:10.18565/cardio.2016.7.13-24.
17. Nurullina GM, Akhmadullina GI. Features of bone metabolism in diabetes mellitus. Osteoporosis and Bone Diseases. 2017;20(3):82-9. (In Russ.) Нуруллина Г.М., Ахмадуллина Г.И. Особенности костного метаболизма при сахарном диабете. Остеопороз и остеопатии. 2017;20(3):82-9. doi:10.14341/osteo2017382-89.
18. Zhang P, Yang L, Xu Q, et al. Associations between bone mineral density and coronary artery calcification: a systematic review and meta-analysis. Ther Adv Chronic Dis. 2022;13:20406223221086998. doi:10.1177/2040622322-1086998.
19. Skripnikova IA, Kolchina MA, Meshkov AN, et al. Arterial calcification, atherosclerosis and osteoporosis: only clinical associations or a genetic platform? Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(7):3034. (In Russ.) Скрипникова И.А., Колчина М.А., Мешков А.Н. и др. Артериальная кальцификация, атеросклероз и остеопороз: только клинические ассоциации или генетическая платформа? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(7):3034. doi:10.15829/1728-8800-2021-3034.
20. Hjortnaes J, Butcher J, Figueiredo JL, et al. Arterial and aortic valve calcification inversely correlates with osteoporotic bone remodeling: a role for inflammation. Eur Heart J. 2010;31(16):1975-84. doi:10.1093/eurheartj/ehq237.
21. Fang Y, Wang L, Xing W, et al. Bone mineral density in older patients with chronic heart failure is related to NYHA classification: a retrospective study. Eur Geriatr Med. 2018;9(2):183-9. doi:10.1007/s41999-018-0027-5.
22. Zotos P, Kaldara E, Kapelios C, et al. Bone metabolism in chronic heart failure. J Osteopor Phys Act. 2014;2:121.
23. Yeralieva EK, Skripnikova IA, Shishkova VN, et al. Vitamin D and chronic heart failure: relationship and intersection points. Atmosfera. Novosti kardiologii. 2021;(1):54-9. (In Russ.) Яралиева Э.К., Скрипникова И.А., Шишкова В.Н. и др. Витамин D и хроническая сердечная недостаточность: взаимосвязь и точки пересечения. Атмосфера. Новости кардиологии. 2021;(1):54-9. doi:10.24412/2076-4189-2021-12347.
24. Terrovitis J, Zotos P, Kaldara E, et al. Bone mass loss in chronic heart failure is associated with secondary hyperparathyroidism and has prognostic significance. Eur J Heart Fail. 2012;14(3):326-32. doi:10.1093/eurjhf/hfs002.

Разработка алгоритма неинвазивной диагностики стенозирующего атеросклероза коронарных артерий на основе визуализирующих и лабораторных маркеров

Драпкина О.М.¹, Метельская В.А.^{1,2}, Дубинская М.В.³, Яровая Е.Б.^{1,4}

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ²ФГБУ "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава России. Москва; ³ГБУЗ города Москвы "ГКБ №15 им. О.М. Филатова ДЗМ". Москва; ⁴ФГБОУ ВО "Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова". Москва, Россия

Цель. С использованием ультразвуковых характеристик сонных и бедренных артерий и ряда лабораторных показателей крови разработать алгоритм неинвазивной диагностики атеросклероза коронарных артерий (КА).

Материал и методы. Обследовано 216 пациентов (53% мужчин) в возрасте 24-87 лет (средний возраст 61,5±10,73 лет), поступивших и обследованных в стационаре ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России в период 2016-2019гг. Всем пациентам была выполнена диагностическая коронароангиография, дуплексное сканирование сонных и бедренных артерий, определен широкий спектр биохимических показателей крови. В соответствии с данными коронароангиографии были сформированы 3 группы пациентов: 1) с отсутствием атеросклероза КА, 2) с субклиническим и 3) с выраженным коронарным атеросклерозом, результаты обследования которых легли в основу разработанного диагностического алгоритма.

Результаты. Разработан ступенчатый алгоритм неинвазивной детекции коронарного атеросклероза, который включает биохимические показатели крови на I ступени (глюкоза, высокочувствительный С-реактивный белок, креатинин и адипонектин), визуальную шкалу (ВШ) на II ступени, сочетание клинко-инструментальных параметров (проба Целермайера и переднезадний размер левого предсердия) на III ступени и позволяет выявлять пациентов с разной степенью коронарного поражения (включая субклиническое). Последовательное прохождение пациентом ступеней алгоритма увеличивает шанс выявления атеросклероза КА любой степени в 12,2 раза, а выраженного в 13,8 раз.

Заключение. Для обоснования предложения по использованию комбинированной панели рутинно доступных клинко-

инструментальных исследований и анализов крови, представленной в виде ступенчатого диагностического алгоритма, целесообразно провести валидацию предложенного алгоритма на независимой когорте или при проспективном наблюдении за исходной когортой пациентов.

Ключевые слова: алгоритм диагностический, атеросклероз, коронарные, сонные и бедренные артерии, биохимические показатели, визуализирующие показатели, математические модели.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках государственного задания Минздрава России "Диагностические детерминанты болезней системы кровообращения: возможность выявления с помощью протеомного анализа" 2021-2023гг (рег. № 121021100122-3).

Поступила 09/08-2023

Рецензия получена 29/08-2023

Принята к публикации 30/08-2023



Для цитирования: Драпкина О.М., Метельская В.А., Дубинская М.В., Яровая Е.Б. Разработка алгоритма неинвазивной диагностики стенозирующего атеросклероза коронарных артерий на основе визуализирующих и лабораторных маркеров. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(8):3698. doi:10.15829/1728-8800-2023-3698. EDN QWCCQD

Algorithm for non-invasive diagnosis of obliterating coronary atherosclerosis based on imaging and laboratory markers

Drapkina O.M.¹, Metelskaya V.A.^{1,2}, Dubinskaya M.V.³, Yarovaya E.B.^{1,4}

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Moscow; ³Filatov City Clinical Hospital № 15. Moscow; ⁴Lomonosov Moscow State University. Moscow, Russia

Aim. Using the ultrasound characteristics of the carotid and femoral arteries and a number of laboratory blood parameters, develop an algorithm for non-invasive diagnosis of coronary atherosclerosis.

Material and methods. The study included 216 patients (53% men) aged 24-87 years (mean age, 61,5±10,73 years) who were admitted

and examined in the hospital of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine in the period of 2016-2019. All patients underwent diagnostic coronary angiography, duplex carotid and femoral ultrasound and biochemical blood tests. In accordance with coronary angiography, 3 groups of patients were formed:

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

[Драпкина О.М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430; Метельская В.А.* — д.б.н., профессор, г.н.с., руководитель отдела биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0001-8665-9129; Дубинская М.В. — к.м.н., врач-кардиолог отделения для пациентов с острым инфарктом миокарда, ORCID: 0000-0001-9991-1063; Яровая Е.Б. — д.ф.-м.н., профессор, руководитель лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, профессор кафедры теории вероятностей механико-математического факультета, ORCID: 0000-0002-6615-4315].

1) without coronary atherosclerosis, 2) with subclinical and 3) severe coronary atherosclerosis, the examination results of which formed the basis of the developed diagnostic algorithm.

Results. A stepwise algorithm for non-invasive detection of coronary atherosclerosis has been developed, which includes biochemical blood tests at stage I (glucose, high-sensitivity C-reactive protein, creatinine and adiponectin), a visual scale (VS) at stage II, a combination of clinical and paraclinical parameters (Celermajer test and left atrium antero-posterior diameter) at stage III and allows to identify patients with varying degrees of coronary involvement (including subclinical). The sequential passage of algorithm steps by the patient increases the detection rate of coronary atherosclerosis of any degree by 12,2 times, and by 13,8 times in case of severe involvement.

Conclusion. To rationale the use of a combined panel of available investigations, presented as a stepwise diagnostic algorithm, the proposed algorithm should be validated on an independent cohort or in prospective observation of the initial cohort of patients.

Keywords: diagnostic algorithm, atherosclerosis, coronary, carotid and femoral arteries, biochemical parameters, imaging parameters, mathematical models.

Relationships and Activities. The study was carried out within the state assignment of the Ministry of Health of Russia "Diagnostic determinants of cardiovascular diseases: the potential of detection using proteomic analysis" 2021-2023 (№ 121021100122-3).

Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Metelskaya V. A.* ORCID: 0000-0001-8665-9129, Dubinskaya M. V. ORCID: 0000-0001-9991-1063, Yarovaya E. B. ORCID: 0000-0002-6615-4315.

*Corresponding author: vametelskaya@gmail.com

Received: 09/08-2023

Revision Received: 29/08-2023

Accepted: 30/08-2023

For citation: Drapkina O. M., Metelskaya V. A., Dubinskaya M. V., Yarovaya E. B. Algorithm for non-invasive diagnosis of obliterating coronary atherosclerosis based on imaging and laboratory markers. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(8):3698. doi:10.15829/1728-8800-2023-3698. EDN QWCCQD

АСБ — атеросклеротическая бляшка, БА — бедренные артерии, вСРБ — С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом, ВШ — визуальная шкала, ВШ_{общая} — ВШ для СА + ВШ для БА, ДИ — доверительный интервал, ДС — дуплексное сканирование, КА — коронарные артерии, КАГ — коронароангиография, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ПЗР ЛП переднезадний размер левого предсердия, ПЦ — проба Целермайера, СА — сонные артерии, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, УЗИ — ультразвуковое исследование, ЭхоКГ — эхокардиография.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Предложено множество шкал, схем и алгоритмов, позволяющих с разной степенью вероятности прогнозировать риск возникновения и прогрессирования атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний в различных группах населения.
- Результаты применения клинко-инструментальных или лабораторных показателей в качестве самостоятельных маркеров оценки риска атеросклероза коронарных артерий (КА) показали их умеренную эффективность в верификации наличия коронарного атеросклероза и весьма невысокую способность в детекции субклинического поражения.

Что добавляют результаты исследования?

- Показана возможность использования сочетания биохимических и клинко-инструментальных маркеров атеросклероза КА для детекции его наличия и выраженности.
- Разработан 5-ступенчатый алгоритм неинвазивной оценки вероятности коронарного атеросклероза, применение которого позволяет дифференцировать пациентов с наличием или отсутствием атеросклероза КА и стратифицировать их в зависимости от выраженности поражения.

Key messages

What is already known about the subject?

- A variety of scales, schemes and algorithms have been proposed that allow predicting the risk of occurrence and progression of atherosclerotic cardiovascular diseases in various population groups with varying degrees of probability.
- The results of clinical and paraclinical studies as independent markers showed their moderate effectiveness in verifying coronary atherosclerosis and a very low ability in detecting subclinical involvement.

What might this study add?

- The potential of using a combination of clinical and paraclinical markers to detect coronary artery atherosclerosis presence and severity was shown.
- A 5-step algorithm for non-invasive assessment of coronary atherosclerosis probability has been developed, the use of which makes it possible to differentiate patients with and without coronary atherosclerosis and stratify them depending on its severity.

Введение

Несмотря на существенный прогресс в диагностике и лечении кардиоваскулярной патологии, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают сохранять первенство среди причин смерти населения всех стран [1-4]. Хорошо известно, что в основе большинства ССЗ лежит атеросклероз, который в течение длительного времени протекает бессимптомно и бывает достаточно выражен лишь к моменту манифестации клинических симптомов. Понимание патогенеза атеросклероза от субклинической до выраженной стадии обусловило высокую значимость биомаркеров в определении риска ССЗ [5, 6]. Повышенный интерес к изучению таких маркеров в последние десятилетия во многом обусловлен достижениями биомедицины, включая результаты фундаментальных исследований и разработку новых технологий поиска и изучения биомолекул-кандидатов [6-8]. В связи с этим исследования, направленные на поиск и внедрение в клиническую практику новых малоинвазивных способов оценки вероятности наличия атеросклероза, в т.ч. субклинического, высоко востребованы и актуальны [9-12].

За прошедшие годы было предложено множество шкал, схем и алгоритмов, позволяющих в той или иной степени прогнозировать риск возникновения и прогрессирования ССЗ в различных популяциях. Накоплены данные о возможности оптимизации оценки риска развития и выраженности коронарного атеросклероза с использованием либо дополнительных биохимических показателей крови, либо маркеров, полученных с помощью неинвазивных методов визуализации [13, 14]. Более того, доказанная связь атеросклероза коронарных артерий (КА) с атеросклерозом сонных (СА) и бедренных артерий (БА) позволяет использовать данные о состоянии поражения в одном сосудистом бассейне для прогнозирования атеросклеротического поражения в другом [15-18]. При этом акцент делается на определенных количественных и качественных характеристиках атеросклеротических бляшек (АСБ), свидетельствующих не только о наличии, но и о выраженности коронарного поражения [19-21]. В литературе также имеются сведения о роли в прогнозировании ССЗ клинко-инструментальных параметров, предназначенных для оценки состояния сердца и сосудов. К ним относятся проба Целермайера (ПЦ), лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ), переднезадний размер левого предсердия (ПЗР ЛП) [22, 23]. Однако следует отметить, что результаты применения клинко-инструментальных или лабораторных показателей в качестве самостоятельных маркеров, свидетельствующих о вероятности атеросклероза КА, показали их умеренную эффективность в верификации наличия коронарного атеросклероза и весьма невысокую способность в детекции субклинического поражения [22,

24], что свидетельствует об актуальности изучения возможности применения мультимаркерного подхода и разработки комплексных диагностических инструментов.

Цель настоящего исследования — с использованием ультразвуковых характеристик СА и БА и ряда лабораторных показателей крови разработать алгоритм неинвазивной диагностики атеросклероза КА.

Материал и методы

Настоящее исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБУ ГНИЦ ПМ (в настоящее время ФГБУ "НМИЦ ТПМ") Минздрава России (№ 09-05/19). Критерии включения: пациенты >18 лет, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании, взятие и биобанкирование крови, обработку персональных данных (было подписано всеми участниками). Критерии невключения: перенесенное <6 мес. назад острое клиническое осложнение атеросклероза; любое острое воспалительное заболевание; сахарный диабет 1 типа; острая почечная и печеночная недостаточность; пациенты с хронической почечной недостаточностью на гемодиализе; онкологические заболевания; заболевания крови и иммунной системы, беременность или период лактации.

В исследование включено 216 пациентов, поступивших и обследованных в стационаре ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России с 2016 по 2019гг, которым была выполнена диагностическая коронароангиография (КАГ) по методике Judkins M (1967) с использованием радиального и/или трансфеморального доступов в условиях рентгеноперационной на ангиографических установках "Philips Integris Allura" и "General Electric Innova 4100") [25]. Когорту составили 115 мужчин и 101 женщина в возрасте 24-87 лет (средний возраст $61,5 \pm 10,73$ лет), которые в соответствии с данными КАГ были включены в одну из 3 групп: группа 1 (n=73) — бессимптомные пациенты с отсутствием атеросклероза КА (интактные КА); группа 2 (n=71) — бессимптомные пациенты с субклиническим атеросклерозом КА (степень стеноза КА <50%); группа 3 (n=72) — симптомные пациенты с выраженным атеросклерозом КА (наличие гемодинамически значимого поражения в одной и/или нескольких КА) [26].

Для оценки состояния периферических артерий всем пациентам было выполнено дуплексное сканирование (ДС) СА и БА с оценкой толщины интима-медия, АСБ и их количества, определения высоты максимальной АСБ, среднего и максимального стенозов артерий [27]. При ДС СА объектом исследования были общая СА (на всем протяжении), область бифуркации общей СА, наружная и внутренняя СА с обеих сторон; при исследовании БА — общая БА (на всем протяжении), область бифуркации общей БА, глубокая и поверхностная БА (до Гунтерова канала) с обеих сторон. Техника проведения ДС СА и БА подробно описана ранее [23].

Эндотелиальную функцию сосудов оценивали с помощью ПЦ. За нормальную реакцию сосудистой стенки принимали расширение просвета сосуда на $\geq 10\%$. Меньшая степень расширения сосуда расценивалась как проявление эндотелиальной дисфункции [28]. ЛПИ

Таблица 1

Балльная оценка отклонений лабораторных показателей крови по биохимической шкале

Биохимический параметр	Значение	Баллы
Глюкоза	<6,1 ммоль/л	0
	≥6,1 ммоль/л	1
вЧСРБ	<1 мг/л	0
	≥1 мг/л	1
Креатинин	<73 мкмоль/л	0
	≥73 мкмоль/л	1
Адипонектин	≥8 мкг/мл	0
	<8 мкг/мл	1

Примечание: вЧСРБ – С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом.

Таблица 2

Балльная оценка отклонений показателей функциональных проб

Функциональный параметр	Значение	Баллы
ПЗР ЛП	≤4,2 см	0
	>4,2 см	1
ПЦ	≥10%	0
	<10%	1

Примечание: ПЗР ЛП – переднезадний размер левого предсердия, ПЦ – проба Целермайера.

был определен в соответствии с протоколом [27]. ПЗР ЛП определяли по эхокардиографии (ЭхоКГ) из парастернальной позиции вдоль длинной оси сердца в М-и В-режиме в момент достижения конечного систолического максимума.

Взятие крови для определения биохимических параметров осуществляли после 12-часового голодания; сыворотку или плазму получали путем центрифугирования при 1000 g в течение 15 мин при +4° С; биообразцы замораживали и хранили в Биобанке ФГБУ "НМИЦ ТПМ" при -70° С до выполнения анализов.

На биохимическом автоанализаторе "Architect C8000" с использованием реагентов фирмы Abbott Diagnostics (США) определяли уровни глюкозы (глюкозооксидазным методом), вЧСРБ (С-реактивный белок, определенный высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом) и креатинина (кинетическим методом). Концентрацию адипонектина определяли с помощью иммуноферментного анализа (BioVendor, Чехия).

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакетов статистических программ Statistica v.10 и SPSSv.20. Для оценки отрезных точек непрерывных параметров использовали ROC-анализ с построением кривых для определения чувствительности и специфичности теста. Пороговый уровень определяли по сочетанию значений чувствительности и специфичности в месте пересечения кривых, в сумме дающих 100%. Шансом в каждой группе пациентов называли вероятность наличия исследуемого признака к вероятности его отсутствия. Для вычисления точечной оценки отношения шансов в группах и 95% доверительного интервала (ДИ) применяли модель бинарной логистической

регрессии. Уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты

Ранее на представленной когорте пациентов были выполнены КАГ и ДС СА и БА с оценкой ряда визуализирующих параметров, проведены функциональные пробы, а также количественное определение широкого спектра биохимических показателей крови [23, 29, 30]. С целью неинвазивной детекции коронарного атеросклероза и его тяжести были сформированы и проанализированы различные математические модели, позволившие создать соответствующие диагностические шкалы с возможностью оценивать вероятность наличия и выраженности коронарного поражения в баллах.

На основании анализа биохимических показателей крови были отобраны параметры для формирования диагностической биохимической шкалы, позволяющей верифицировать пациентов с атеросклерозом КА или его отсутствием [30]. Однофакторный анализ с включением изученных биохимических показателей крови выявил, что с наличием атеросклероза КА ассоциированы повышенные уровни глюкозы ≥6,1 ммоль/л ($p=0,004$), вЧСРБ ≥1 мг/л ($p=0,005$), креатинина ≥73 мкмоль/л ($p=0,003$), а также сниженный уровень суммарных метаболитов оксида азота <36 мкмоль/л ($p=0,001$); с субклиническим коронарным атеросклерозом – сниженный уровень метаболитов оксида азота <36 мкмоль/л ($p<0,001$); с наличием выраженного коронарного атеросклероза – повышенные уровни холестерина, не входящего в состав липопротеинов высокой плотности >2,2 ммоль/л ($p<0,001$), глюкозы ≥6,1 ммоль/л ($p<0,001$), вЧСРБ ≥1 мг/л ($p=0,008$), и креатинина >73 мкмоль/л ($p<0,001$), а также сниженные уровни адипонектина <8 мкг/мл ($p=0,003$) и холестерина липопротеинов высокой плотности <1 ммоль/л у мужчин ($p=0,006$) и <1,2 ммоль/л у женщин ($p=0,002$). В результате анализа ряда многофакторных моделей в виде различных комбинаций биохимических показателей крови, ранее показавших свою значимость в однофакторных моделях, в качестве рабочей была выбрана биохимическая Модель, включающая глюкозу, вЧСРБ, креатинин и адипонектин, которая оказалась значима для выявления атеросклероза КА любой степени ($p<0,001$) и выраженного поражения КА ($p<0,001$). Отклонение от нормы одного биохимического показателя, входящего в Модель, оценивали в 1 балл; диапазон значений составляет 0–4 балла (таблица 1).

Важно отметить, что количественное определение уровней глюкозы, креатинина, вЧСРБ и адипонектина, вошедших в эту Модель, вполне доступно, что позволяет широко использовать её в практическом здравоохранении. Согласно суммарному бал-

Таблица 3

Показатели, входящие в состав ВШСА и ВШБА и их значение в баллах, полученные по результатам ДС СА и БА

Диагностический комплекс (ВШ _{СА})	Балл	Диагностический комплекс (ВШ _{БА})	Балл
Высота макс. АСБ <2 мм, сред. стеноз <25%, макс. стеноз ≤45%	0	Высота макс. АСБ <2 мм, сред. стеноз <30%, макс. стеноз ≤45%	0
Высота макс. АСБ ≥2 мм, сред. стеноз <25%, макс. стеноз ≤45%	1	Высота макс. АСБ ≥2 мм, сред. стеноз <30%, макс. стеноз ≤45%	1
Высота макс. АСБ <2 мм, сред. стеноз ≥25%, макс. стеноз ≤45%	2	Высота макс. АСБ <2 мм, сред. стеноз ≥30%, макс. стеноз ≤45%	2
Высота макс. АСБ ≥2 мм, сред. стеноз ≥25%, макс. стеноз ≤45%	3	Высота макс. АСБ ≥2 мм, сред. стеноз ≥30%, макс. стеноз ≤45%	3
Высота макс. АСБ ≥2 мм, сред. стеноз <25%, макс. стеноз >45%	5	Высота макс. АСБ ≥2 мм, сред. стеноз <30%, макс. стеноз >45%	5
Высота макс. АСБ <2 мм, сред. стеноз ≥25%, макс. стеноз >45%	6	Высота макс. АСБ <2 мм, сред. стеноз ≥30%, макс. стеноз >45%	6
Высота макс. АСБ ≥2 мм, сред. стеноз ≥25%, макс. стеноз >45%	7	Высота макс. АСБ ≥2 мм, сред. стеноз ≥30%, макс. стеноз >45%	7

Примечание: ВШ_{СА} – ВШ для СА; ВШ_{БА} – ВШ для БА; макс. – максимальный, сред. – средний.

лу, полученному при измерении указанных биохимических показателей, пациентов можно реклассифицировать по вероятности наличия атеросклероза КА и по необходимости направить их на дополнительные исследования для подтверждения диагноза и определения выраженности атеросклеротического поражения.

В качестве еще одного инструмента диагностического поиска использовали результаты проведения функциональных проб. С этой целью были рассмотрены однофакторные и многофакторные модели логистической регрессии и проведен анализ связи различных комбинаций клинико-инструментальных параметров с атеросклерозом КА и степенью его выраженности. Выявлены следующие взаимосвязи: сочетание значения ПЦ <10% и ЛПИ <1,0 свидетельствовали о наличии атеросклероза КА любой степени, тогда как ПЦ <10% ассоциировалась с субклиническим атеросклерозом КА. Модель 1, включающая все три показателя с указанными отрезными точками (ПЦ <10%, ЛПИ <1,0 и ПЗР ЛП <4,2 см), оказалась значима для выявления выраженного атеросклероза КА ($p < 0,001$). Однако при многофакторном анализе ЛПИ утратил свою значимость в определении выраженности атеросклероза КА, в связи с чем была рассмотрена многофакторная Модель 2, включающая только ПЦ и ПЗР ЛП (таблица 2). Эта Модель оказалась статистически значима для оценки наличия атеросклероза КА ($p < 0,001$) и прогнозирования выраженного коронарного поражения ($p < 0,001$).

Анализ ряда ультразвуковых параметров АСБ в СА и БА показал, что "высота максимальной АСБ", "средний стеноз" и "максимальный стеноз" артериального бассейна обладают более высокой прогностической значимостью по сравнению с дру-

гими ультразвуковыми (УЗИ)- параметрами. Среди рассмотренных УЗИ-характеристик АСБ в СА и БА лучшей статистической значимостью в выявлении наличия и выраженности атеросклероза КА обладали: "высота максимальной АСБ" с отрезной точкой 2 мм как для СА, так и для БА, "средний стеноз" с отрезной точкой 25% для СА и 30% для БА и "максимальный стеноз" с отрезной точкой 45% в обоих артериальных бассейнах. Отрезные точки УЗИ-параметров АСБ найдены с помощью ROC-анализа.

С использованием этих параметров были сформированы диагностические комплексы, на основе которых созданы две визуальные шкалы (ВШ) в баллах — отдельно для СА и БА. На основании высокой прогностической значимости обеих шкал они были объединены в одну, получившую название ВШ_{ОБЩАЯ} (таблица 3). С помощью ROC-анализа были найдены отрезные точки ВШ_{ОБЩАЯ} для диагностики атеросклероза КА разной степени выраженности.

Согласно полученным результатам, ВШ_{ОБЩАЯ} при значении ≥2 баллов с чувствительностью 75,5% свидетельствовала о наличии атеросклероза КА и позволяла исключить его со специфичностью 65,8%. Анализ модели бинарной логистической регрессии показал, что при значении ВШ_{ОБЩАЯ} ≥2 баллов шанс выявления атеросклероза любой степени возрастает в 5,9 раз (95% ДИ: 3,19-11,00; $p < 0,05$), по сравнению с ВШ_{ОБЩАЯ} <2 баллов.

Показано, что значения ВШ_{ОБЩАЯ} >4 баллов с чувствительностью 86,1% свидетельствовали о выраженном атеросклерозе КА и со специфичностью 87,5% значения ВШ_{ОБЩАЯ} ≤4 баллов исключали его. Таким образом, ВШ_{ОБЩАЯ} с оценками 0-1 балл свидетельствует об отсутствии атеросклероза КА, 2-4 балла о наличии субклинического атеро-

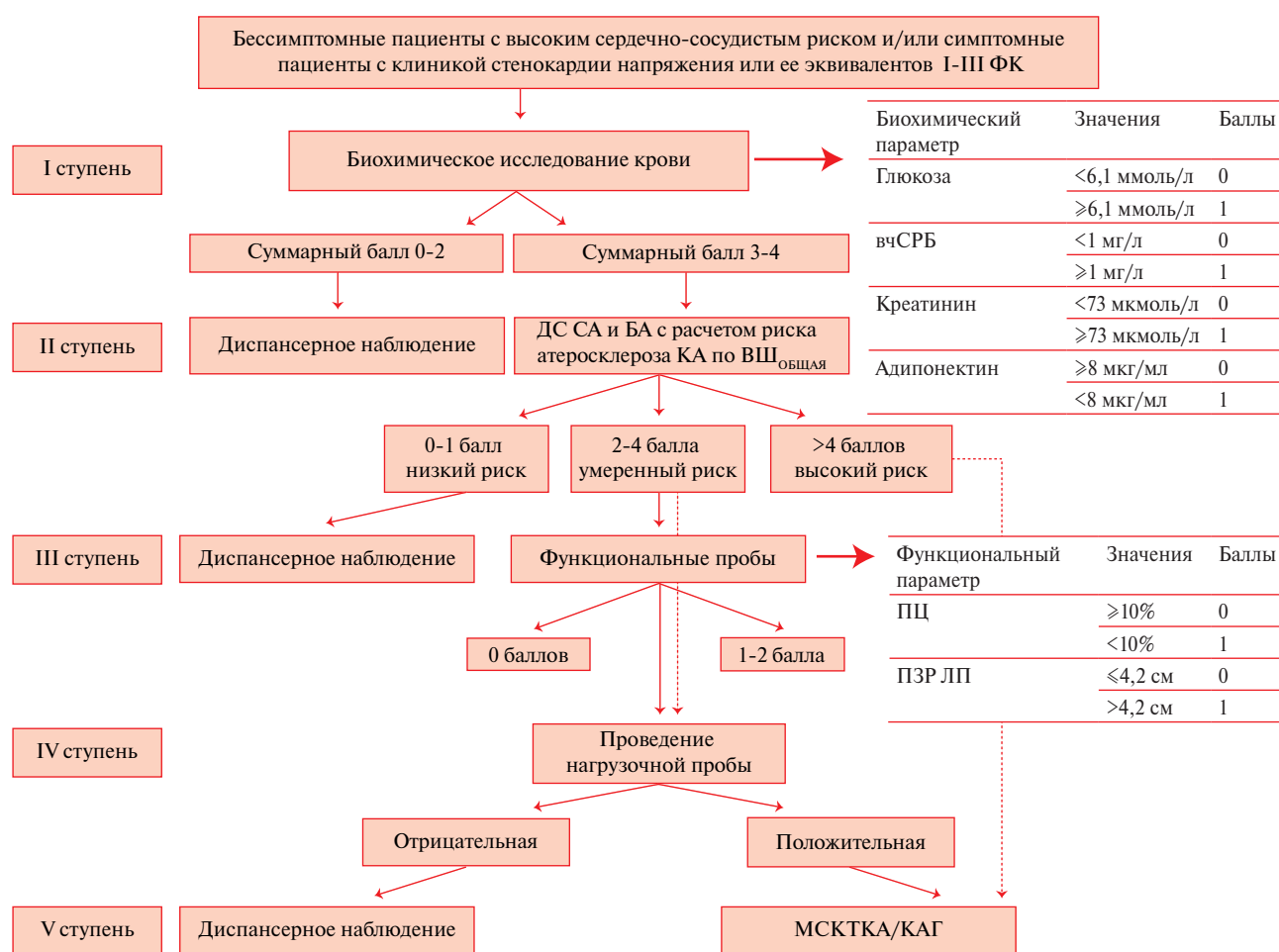


Рис. 1 Алгоритм неинвазивной оценки коронарного атеросклероза.

Примечание: БА – бедренные артерии, вчСРБ – С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом, ВШ_{общая} – ВШ для СА + ВШ для БА, ДС – дуплексное сканирование, КА – коронарные артерии, КАГ – коронароангиография, МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография, ПЗР ЛП – переднезадний размер левого предсердия, ПЦ – проба Целермайера, СА – сонные артерии, ФК – функциональный класс.

склероза КА, >4 баллов – выраженного атеросклероза КА (таблица 3).

Итак, анализ комбинаций комплементарных диагностических инструментов позволил сформировать комплексы, обладающие статистической значимостью в выявлении коронарного поражения разной степени выраженности [23, 29, 30]. Для усиления статистической значимости предложенных диагностических комплексов в выявлении наличия и выраженности коронарного атеросклероза разработан и предложен ступенчатый алгоритм неинвазивной диагностики атеросклероза КА разной степени выраженности (рисунок 1). Для создания этого алгоритма применили кумулятивный подход с использованием изученных параметров, ранее разработанных диагностических комплексов и моделей, показавших свою значимость для диагностики коронарного атеросклероза.

Поскольку при диагностическом поиске у пациента в первую очередь обычно оценивают биохимические показатели крови, именно их пред-

ложено использовать на I ступени алгоритма для выявления пациентов с наличием или отсутствием атеросклероза КА. Пациенты, набравшие 0-2 балла на I ступени алгоритма, должны быть направлены на диспансерное наблюдение, а пациенты с суммарным количеством баллов 3-4 – на дальнейшее обследование. Распределение пациентов исследуемой когорты на I ступени показало возможность выявления атеросклероза КА любой выраженности с чувствительностью 55,2% и его исключения со специфичностью 63,0%.

Пациентам, оказавшимся на II ступени алгоритма, выполняется ДС СА и БА. На основании полученных данных рассчитывается ранее подробно описанная ВШ_{общая} с расчетом суммарного балла и оценкой вероятности наличия атеросклероза КА [29]. Задачей алгоритма на II ступени является не только выявить атеросклероз КА, но и оценить его выраженность. В качестве отрезной точки ВШ_{общая} для верификации наличия коронарного атеросклероза использовалась ранее найденная от-

Таблица 4

Определение степени выраженности атеросклероза КА по суммарному баллу ВШ_{ОБЩАЯ}*

Группа поражения	Суммарный балл
Интактные КА	0-1
Субклинический атеросклероз КА	2-4
Выраженный атеросклероз КА	>4

Примечание: * — ВШ_{ОБЩАЯ} = ВШ_{СА} + ВШ_{БА}. КА — коронарные артерии.

резная точка, равная 2 баллам. Как следует из таблицы 4, ВШ_{ОБЩАЯ} с суммарным баллом 0-1 свидетельствует об интактных КА, 2-4 балла о субклиническом атеросклерозе КА, >4 баллов о выраженном коронарном поражении. С помощью ROC-анализа и отрезной точки для ВШ_{ОБЩАЯ}, равной 2 баллам, показано, что выявление атеросклероза КА любой выраженности возможно с чувствительностью 58,9%, а его исключение со специфичностью 92,9%. Шанс выявления коронарного атеросклероза увеличивается в 7,4 раза (95% ДИ: 3,3-16,2; $p < 0,001$) по сравнению с пациентами, набравшими по ВШ_{ОБЩАЯ} <2 баллов. Если использовать на II ступени алгоритма отрезную точку для ВШ_{ОБЩАЯ}, равную 4 баллам, шанс выявления выраженного коронарного поражения возрастает в 27 раз (95% ДИ: 1,8-31,4; $p < 0,001$). Распределение пациентов исследуемой когорты на II ступени алгоритма повысило чувствительность алгоритма до 78,5% и специфичность до 77,8%. Число ложноположительных результатов составило всего 5,7%, ложноотрицательных — 16% ($p < 0,001$). Таким образом, комплексное использование биохимических и УЗИ-маркеров повышает чувствительность и специфичность метода и снижает число ложноположительных результатов.

Пациенты, набравшие 2-4 балла по ВШ_{ОБЩАЯ}, могут быть сразу направлены на проведение нагрузочной пробы, что соответствует IV ступени алгоритма. Однако для усиления дискриминационной силы алгоритма добавлена III ступень, которая включила дополнительные УЗИ-параметры — ПЦ и ПЗР ЛП с соответствующими отрезными точками (таблица 2), показавшие свою достоверность в однофакторных и многофакторных моделях при диагностике атеросклероза разной степени выраженности. При отклонении параметров от ранее указанных для них отрезных точек, пациенту присваивается 1 балл за каждый показатель. Таким образом, суммарно на III ступени пациент получает от 0 до 2 баллов. В случае если пациент набирает 0 баллов, ему рекомендовано проведение пробы с физической нагрузкой, 1-2 балла — решается вопрос о проведении мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) КА или КАГ. Прохождение III ступени алгоритма позволяет верифициро-

вать группу пациентов с наличием атеросклероза КА, повысив чувствительность алгоритма до 90,3%.

На IV ступени пациенты проходят нагрузочную пробу (тредмил-тест, стресс-Эхо-КГ, стресс-Эхо-КГ с фармакологической нагрузкой). Выбор метода выбирается врачом индивидуально. При отрицательном результате нагрузочной пробы пациент продолжает плановое диспансерное наблюдение согласно рекомендованным стандартам, при положительном результате направляется на проведение МСКТ КА или КАГ. Курирующим врачом индивидуально решается вопрос о методе визуализации КА, т.е. МСКТ КА или КАГ, в зависимости от возможностей, рисков, ограничений или противопоказаний к тому или иному исследованию. Необходимо также отметить, что у пациентов, набравших по ВШ_{ОБЩАЯ} ≥ 2 баллов и имеющих ограничения или противопоказания к проведению нагрузочных проб, следует рассмотреть вопрос о выполнении МСКТ КА или КАГ.

На рисунке 1 представлен ступенчатый алгоритм неинвазивной оценки риска коронарного атеросклероза. Анализ представленного алгоритма с последовательным прохождением ступеней показал, что в результате шанс выявления атеросклероза КА любой степени увеличивается в 12,2 раз (95% ДИ: 5,1-38,0, $p < 0,001$), а выраженного атеросклероза КА в 13,8 раза (95% ДИ: 12,3-30,2, $p < 0,001$).

Обсуждение

Поиск и апробация методов неинвазивной/малоинвазивной диагностики коронарного атеросклероза, в т.ч. субклинического, занимают особое место в стратификации риска развития ССЗ у пациентов, особенно в отсутствие симптомов. Очевидно, что в эру персонализированной медицины одним из подходов к решению проблемы улучшения стратификации сердечно-сосудистого риска на основе новых или усовершенствованных уже существующих подходов может быть решена путем поиска новых маркеров, в т.ч. их различных сочетаний [11, 24, 31-33]. Действительно, вопрос об использовании биомаркеров широко обсуждается в литературе, включая анализ достоинств и недостатков уже известных диагностических и/или прогностических инструментов (например, вчСРБ, натрийуретические гормоны, сердечные тропонины), и результаты новейших разработок с использованием омикс-технологий [34]. Важно, что различные биомаркеры — от генетических до визуализирующих — обычно отражают активность того или иного биологического процесса и позволяют оценить атерогенный потенциал каждого индивидуума на ранних стадиях заболевания, т.е. до его клинических проявлений или развития осложнений [7, 8].

Для оценки и прогнозирования сердечно-сосудистого риска разработано и верифицировано

множество шкал, моделей, алгоритмов, позволяющих оценивать и прогнозировать риск развития ССЗ и их осложнений у лиц разного пола и возраста, разной этнической принадлежности и т.п. [35].

Алгоритмы оценки риска доступны для использования в клинической практике с помощью инструментов, обычно интерактивных и доступных в режиме онлайн. В настоящее время сайт www.U-prevent.com является единственным инструментом прогнозирования риска, предоставляющим алгоритмы прогнозирования для всех категорий пациентов, а его внедрение в клиническую практику предложено/рекомендовано Европейской ассоциацией профилактической кардиологии [36]. Вместе с тем, поскольку каждый алгоритм риска имеет свои ограничения, целесообразно для разных популяций/групп пациентов разрабатывать конкретные алгоритмы.

Настоящее исследование было выполнено с целью поиска новых биохимических и визуальных маркеров, изучения их потенциальных возможностей использования как отдельно, так и в совокупности с уже изученными биомаркерами для оценки вероятности наличия и выраженности коронарного атеросклероза, в т.ч. субклинического. В ходе исследования проведено количественное определение широкого спектра визуализирующих параметров, характеризующих функциональную активность сердца и сосудов [23, 29], а также ряд биохимических параметров крови, включая показатели липидного профиля, углеводного обмена, адипокины, продуцируемые висцеральной жировой тканью, маркеры воспаления [30], которые вошли в анализ и были использованы для построения диагностических комплексов и формирования представленного диагностического алгоритма.

За последние два десятилетия сделан большой шаг вперед в области визуализации атеросклероза. Действительно, традиционные методы визуализации не ограничиваются выявлением стенозов, а позволяют в рутинном режиме охарактеризовать состав бляшки, и многие из этих методов уже используются в качестве конечных точек в испытаниях новых лекарственных средств. Данные анатомической визуализации дополняются использованием молекулярных зондов, которые служат ценным инструментом – исследователям для изучения механизмов заболевания, клиницистам для стратификации пациентов по степени риска, а фармацевтическим компаниям для поиска молекул-кандидатов на разработку фармакологических препаратов [37].

Литература/References

1. McNamara K, Alzubaidi C, Jackson JK. Cardiovascular disease as a leading cause of death: how are pharmacists getting involved? *Integr Pharm Res Pract.* 2019;8:1-11. doi:10.2147/IPRP.S133088.
2. Boytsov SA, Demkina AE, Oshchepkova EV, Dolgusheva Yu A. Progress and Problems of Practical Cardiology in Russia at the Present Stage. *Kardiologiya.* 2019;59(3):53-9. (In Russ.) Бойцов С.А., Демкина А.Е., Ощепкова Е.В., Долгу-

На основании полученных результатов по изучению совокупности клинико-инструментальных и биохимических показателей крови предложен ступенчатый алгоритм неинвазивной диагностики атеросклероза КА, основанный на мультимаркерном подходе, который позволяет оценить риск наличия атеросклеротического поражения КА и его выраженность. Алгоритм направлен на оценку вероятности наличия атеросклероза КА у бессимптомных пациентов и/или симптомных пациентов без отягощенного коронарного анамнеза; он доступен для применения в практическом здравоохранении и позволяет стратифицировать пациентов в зависимости от наличия и выраженности атеросклероза КА, а также выбрать оптимальную тактику ведения пациента.

Представленные в статье данные свидетельствуют о возможности использования комплекса клинико-инструментальных (визуализирующих) показателей в комбинации с метаболическими параметрами для выявления атеросклероза КА в наиболее ранней субклинической стадии вплоть до ее перехода в стадию выраженных гемодинамически значимых стенозов с поражением одной или нескольких артерий.

Ограничением исследования служит отсутствие внешней валидации предложенного инструмента, однако следует отметить, что в настоящее время проводится анализ данных по проспективному наблюдению обследованной когорты с оценкой исходов.

Заключение

Предложенный в настоящем исследовании диагностический алгоритм включает в себя визуализирующие характеристики, полученные при УЗИ СА и БА (количество и свойства АСБ, степень стеноза СА и БА), и анализ биохимических показателей крови (глюкозы, вЧСРБ, креатинина и адипонектина).

Таким образом, для оценки коронарного атеросклероза и определения степени его выраженности целесообразно использовать комбинированную панель рутинно доступных клинико-инструментальных исследований и анализов крови.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках государственного задания Минздрава России "Диагностические детерминанты болезней системы кровообращения: возможность выявления с помощью протеомного анализа" 2021-2023гг (рег. № 121021100122-3).

- шева Ю. А. Достижения и проблемы практической кардиологии в России на современном этапе. Кардиология. 2019;59(3):53-9. doi:10.18087/cardio.2019.3.10242.
3. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report from the American Heart Association. Circulation. 2021;143:e254-e743. doi:10.1161/cir.0000000000000950.
4. Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(4):3235. (In Russ.) Драпкина О. М., Концевая А. В., Калинина А. М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(4):3235. doi:10.15829/1728-8800-2022-3235. EDN DNBVAT.
5. Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease: Molecular basis and practical considerations. Circulation. 2006;7;113:2335-62. doi:10.1161/circulationaha.104.482570.
6. Ghantous CM, Kamareddine L, Farhat R, et al. Advances in Cardiovascular Biomarker Discovery. Biomedicines. 2020;8:552. doi:10.3390/biomedicines8120552.
7. Gilstrap LG, Wang TJ. Biomarkers and Cardiovascular Risk Assessment for Primary Prevention: An Update. Clin Chem. 2012;58:72-82. doi:10.1373/clinchem.2011.165712.
8. Roberts LD, Gerszten RE. Toward New Biomarkers of Cardio-metabolic Diseases. Cell Metab. 2013;18:43-50. doi:10.1016/j.cmet.2013.05.009.
9. Brown TM, Bittner V. Biomarkers of atherosclerosis: clinical applications. Curr Cardiol Rep. 2008;10(6):497-504. doi:10.1007/s11886-008-0078-1.
10. Metelskaya VA, Gavrilova NE, Gumanova NG, et al. Combination of Visual and Metabolic Markers in Assessment of Probability of Presence and Severity of Atherosclerosis of Coronary Arteries. Kardiologiia. 2016;56(7):47-53. (In Russ.) Метельская В. А., Гаврилова Н. Е., Гуманова Н. Г. и др. Комбинация визуальных и метаболических маркеров в оценке вероятности наличия и выраженности атеросклероза коронарных артерий. Кардиология. 2016;56(7):47-53. doi:10.18565/cardio.2016.7.47-53.
11. Metelskaya VA. Multimarker diagnostic panels for atherosclerosis. Russian Journal of Cardiology. 2018;(8):65-73. (In Russ.) Метельская В. А. Атеросклероз: мультимаркерные диагностические панели. Российский кардиологический журнал. 2018;(8):65-73. doi:10.15829/1560-4071-2018-8-65-73.
12. Lubrano VS, Balzan S. Status of biomarkers for the identification of stable or vulnerable plaques in atherosclerosis. Clin Sci (Lond). 2021;135(16):1981-97. doi:10.1042/CS20210417.
13. Helfand M, Buckley D I, Freeman M, et al. Emerging risk factors for coronary heart disease: a summary of systematic reviews conducted for the U. S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2009;151(7):496-507. doi:10.7326/0003-4819-151-7-200910060-00010.
14. Gavrilova E, Zhatkina MV, Metelskaya VA, et al. Assessment methods and possibilities of instrumental diagnosis of subclinical atherosclerosis of coronary arteries. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(6):136-41. (In Russ.) Гаврилова Н. Е., Жаткина М. В., Метельская В. А. и др. Методы оценки и возможности инструментальной диагностики субклинического атеросклероза коронарных артерий. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(6):136-41. doi:10.15829/1728-8800-2019-6-136-141.
15. Cournot M, Bura A, Cambou J-P, et al. Arterial Ultrasound Screening as a Tool for Coronary Risk Assessment in Asymptomatic Men and Women. Angiology. 2012;63(4):282-8. doi:10.1177/0003319711414865.
16. Gavrilova NE, Metelskaya VA, Perova NV, et al. Association between the degree of coronary atherosclerosis, risk factors, and markers of carotid and peripheral artery atherosclerosis. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2013;12(1):40-5. (In Russ.) Гаврилова Н. Е., Метельская В. А., Перова Н. В. и др. Взаимосвязь между выраженностью коронарного атеросклероза, факторами риска и маркерами атеросклеротического поражения каротидных и периферических артерий. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013;12(1):40-5. doi:10.15829/1728-8800-2013-1-40-45.
17. Gepner AD, Young R, Delaney JA, et al. Comparison of Coronary Artery Calcium Presence, Carotid Plaque Presence, and Carotid Intima-Media Thickness for Cardiovascular Disease Prediction in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Circ Cardiovasc Imaging. 2015;8(1):e002262. doi:10.1161/CIRCIMAGING.114.002262.
18. Barbarash OL, Kashtalap VV. Do the patients with peripheral atherosclerosis need to a medical therapy before the revascularization? Therapeutic Archive. 2019;91(12):129-34. (In Russ.) Барбараш О. Л., Кашталап В. В. Нуждаются ли пациенты с атеросклерозом периферических артерий в медикаментозной терапии до проведения реваскуляризации? Терапевтический архив. 2019;91(12):129-34. doi:10.26442/00403660.2019.12.000498.
19. Ershova AI, Boytsov SA, Drapkina OM, Balakhonova TV. Ultrasound markers of premanifest atherosclerosis of carotid and femoral arteries in assessment of cardiovascular risk. Russian Journal of Cardiology. 2018;(8):92-8. (In Russ.) Ершова А. И., Бойцов С. А., Драпкина О. М., Балахонова Т. В. Ультразвуковые маркеры доклинического атеросклероза сонных и бедренных артерий в оценке сердечно-сосудистого риска. Российский кардиологический журнал. 2018;(8):92-8. doi:10.15829/1560-4071-2018-8-92-98.
20. Grubic N, Colledanchise KN, Liblik K, Johri AM. The Role of Carotid and Femoral Plaque Burden in the Diagnosis of Coronary Artery Disease. Curr Cardiol Rep. 2020;22(10):121. doi:10.1007/s11886-020-01375-1.
21. Colledanchise KN, Mantella LE, Héту MF, et al. Femoral plaque burden by ultrasound is a better indicator of significant coronary artery disease over ankle brachial index. Int J Cardiovasc Imaging. 2021;37(10):2965-73. doi:10.1007/s10554-021-02334-9.
22. Singh SS, Pilkerton CS, Shrader CD, et al. Subclinical atherosclerosis, cardiovascular health, and disease risk: is there a case for the Cardiovascular Health Index in the primary prevention population? BMC Public Health. 2018;18(1):429. doi:10.1186/s12889-018-5263-6.
23. Zhatkina MV, Gavrilova NE, Makarova YuK, et al. Diagnosis of multifocal atherosclerosis using the Celermajer test. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(5):2638. (In Russ.) Жаткина М. В., Гаврилова Н. Е., Макарова Ю. К. и др. Мультифокальный атеросклероз: диагностика с помощью пробы Целермайера. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(5):2638. doi:10.15829/1728-8800-2020-2638.
24. Metelskaya VA, Gavrilova NE, Yarovaya EB, Boytsov SA. An integrative biomarker: opportunities for non-invasive diagnostics of coronary atherosclerosis. Russian Journal of Cardiology. 2017;(6):132-8. (In Russ.) Метельская В. А., Гаврилова Н. Е., Яровая Е. А., Бойцов С. А. Интегрированный биомаркер: возможности неинвазивной диагностики коронарного атероскле-

- роза. Российский кардиологический журнал. 2017;(6):132-8. doi:10.15829/1560-4071-2017-6-132-138.
25. Judkins MP. Selective Coronary Arteriography. Part I: A Percutaneous Transfemoral Technic. Radiology. 1967;89(5): 815. doi:10.1148/89.5.815.
26. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(2):3757. (In Russ.) 2019 Рекомендации ESC по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома. Российский кардиологический журнал. 2020;25(2):3757. doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3757.
27. 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Russian Journal of Cardiology. 2018;(8):164-221. (In Russ.) Рекомендации ЕОК/ЕОСХ по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий 2017. Российский кардиологический журнал. 2018;(8):164-221. doi:10.15829/1560-4071-2018-8-164-221.
28. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet. 1992;340:1111-5. doi:10.1016/01406736(92)93147-f.
29. Zhatkina MV, Gavrilova NE, Metelskaya VA, et al. Visual Scale as a Non-Invasive Method for Evaluation of Risk and Severity of Coronary Atherosclerosis. Kardiologiya. 2021;61(4):46-52. (In Russ.) Жаткина М.В., Гаврилова Н.Е., Метельская В.А. и др. Визуальная шкала для неинвазивной диагностики атеросклероза коронарных артерий разной степени выраженности. Кардиология. 2021;61(4):46-52. doi:10.18087/cardio.2021.4.n1481.
30. Zhatkina MV, Metelskaya VA, Gavrilova NE, et al. Biochemical markers of coronary atherosclerosis: building models and assessing their prognostic value regarding the lesion severity. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(6):4559. (In Russ.) Жаткина М.В., Метельская В.А., Гаврилова Н.Е. и др. Биохимические маркеры коронарного атеросклероза: построение моделей и оценка их прогностической значимости для верификации выраженности поражения. Российский кардиологический журнал. 2021;26(6):4559. doi:10.15829/1560-4071-2021-4559.
31. Wang TJ. Assessing the Role of Circulating, Genetic, and Imaging Biomarkers in Cardiovascular Risk Prediction. Circulation. 2011;123:551-65. doi:10.1161/circulationaha.109.912568.
32. Sofogianni A, Stalikas N, Antza C, Tziomalos K. Cardiovascular Risk Prediction Models and Scores in the Era of Personalized Medicine. J Pers Med. 2022;12(7):1180. doi:10.3390/jpm12071180.
33. Metelskaya VA, Gavrilova NE, Zhatkina MV, et al. A Novel Integrated Biomarker for Evaluation of Risk and Severity of Coronary Atherosclerosis, and Its Validation. J Pers Med. 2022;12:1-10. doi:10.3390/jpm12020206.
34. Hoefer IE, Steffens S, Ala-Korpela M, et al. Novel methodologies for biomarker discovery in atherosclerosis. Eur. Heart J. 2015;36:2635-42. doi:10.1093/eurheartj/ehv236.
35. Cui J. Overview of risk prediction models in cardiovascular disease research. Ann Epidemiol. 2009;19(10):711-7. doi:10.1016/j.annepidem.2009.05.005.
36. Rossello X, Dorresteijn JA, Janssen A, et al. Risk prediction tools in cardiovascular disease prevention: A report from the ESC Prevention of CVD Programme led by the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) in collaboration with the Acute Cardiovascular Care Association (ACCA) and the Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions (ACNAP). Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2019;26(14):1534-44. doi:10.1177/2048872619858285.
37. Owen DRJ, Lindsay AC, Choudhury RP, Fayad ZA. Imaging of Atherosclerosis. Annu Rev Med. 2011;62:25-40. doi:10.1146/annurev-med-041709-133809.

Эндотелийпротективный эффект питавастатина

Бернс С. А.¹, Кашталап В. В.²

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ²ФГБНУ "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний". Кемерово, Россия

В статье обсуждаются актуальные вопросы современных концепций старения, в т.ч. сосудистого старения за счет прогрессирования эндотелиальной дисфункции, формирования атеросклероза, его клиническое представление в виде хронических и острых форм сердечно-сосудистых заболеваний. Отражены современные возможности противозрастной терапии, направленной на замедление прогрессирования сосудистого старения и эндотелиальной дисфункции. Проведен описательный обзор литературы на основании анализа открытых литературных источников из баз данных PubMed, eLibrary, КиберЛенинка по ключевым словам: эндотелий, старение, питавастатин, противозрастной эффект (endothelium, aging, pitavastatin, antiaging effect). На основании проведенного описательного обзора литературы показана роль питавастатина не только в качестве эффективного холестеринснижающего препарата, но и как медикаментозного агента с большим количеством доказанных плейотропных эффектов, а также оптимальным профилем безопасности и низким риском побочных эффектов и межлекарственных взаимодействий. На примере клинического случая проиллюстрированы возможности высокоинтенсивной липидснижающей терапии с применением питавастатина у коморбидного пациента.

Ключевые слова: эндотелий, старение, питавастатин, противозрастной эффект.

Отношения и деятельность. Исследование проведено за счет средств фундаментальных научных исследований, выполняемых на базе ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России и поисковых научных исследований Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, выполняемых на базе ФГБНУ "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний" (ПНИ 419_12).

Поступила 16/07-2023

Рецензия получена 26/07-2023

Принята к публикации 09/08-2023



Для цитирования: Бернс С. А., Кашталап В. В. Эндотелийпротективный эффект питавастатина. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(8):3671. doi:10.15829/1728-8800-2023-3671. EDN PBVGNY

Endothelial protective effect of pitavastatin

Berns S. A.¹, Kashtalap V. V.²

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Kemerovo, Russia

The article discusses topical issues of modern concepts of aging, including vascular aging due to the progression of endothelial dysfunction, atherogenesis, chronic and acute cardiovascular atherosclerosis-related diseases. Modern potential of anti-aging therapy aimed at slowing the progression of vascular aging and endothelial dysfunction are reflected. A descriptive literature review was carried out based on the analysis of sources from the PubMed, eLibrary databases for the following keywords: endothelium, aging, pitavastatin, anti-aging effect (endothelium, aging, pitavastatin, anti-aging effect). Based on a review, the role of pitavastatin is shown not only as an effective cholesterol-lowering drug, but also as an agent with a large number of proven pleiotropic effects, as well as an optimal safety profile and a low risk of side effects and drug interactions. On the example of a case, the potential of high-intensity lipid-lowering therapy with the use of pitavastatin in a comorbid patient are illustrated.

Keywords: endothelium, aging, pitavastatin, anti-aging effect.

Relationships and Activities. The study was performed at the expense of fundamental scientific research program on the basis of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine and the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular diseases (PNI 419_12).

Berns S. A.* ORCID: 0000-0003-1002-1895, Kashtalap V. V. ORCID: 0000-0003-3729-616X.

*Corresponding author: svberns@yandex.ru

Received: 16/07-2023

Revision Received: 26/07-2023

Accepted: 09/08-2023

For citation: Berns S. A., Kashtalap V. V. Endothelial protective effect of pitavastatin. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(8):3671. doi:10.15829/1728-8800-2023-3671. EDN PBVGNY

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: svberns@yandex.ru

[Бернс С. А.* — д.м.н., профессор, руководитель отдела изучения патогенетических аспектов старения, профессор кафедры терапии и общей врачебной практики, ORCID: 0000-0003-1002-1895, Кашталап В. В. — д.м.н., доцент, зав. отделом клинической кардиологии, ORCID: 0000-0003-3729-616X].

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Известно, что дисфункция эндотелия является значимым маркером не только сердечно-сосудистого риска, но и общего старения. При этом дисфункция эндотелия сопровождается рядом других патологических механизмов: гиперагрегацией, гиперкоагуляцией, прогрессированием атеросклероза.

Что добавляют результаты исследования?

- Представлены многочисленные позитивные биохимические и клинические эффекты питевастатина — липид-снижающий, эндотелий-протективный, антиагрегантный, нефропротективный, которые приводят к суммарному противовозрастному действию, что необходимо использовать в реальной клинической практике.
- Клинический случай демонстрирует высокую эффективность использования питевастатина у коморбидного пациента с целью контроля дислипидемии, замедления прогрессирования атеросклероза и улучшения функции эндотелия (противовозрастной эффект).

Key messages

What is already known about the subject?

- It is known that endothelial dysfunction is a significant marker not only of cardiovascular risk, but also of general aging. At the same time, endothelial dysfunction is accompanied by a number of other pathological mechanisms: hyperaggregation, hypercoagulation, progression of atherosclerosis.

What might this study add?

- Numerous favorable biochemical and clinical effects of pitavastatin are presented — lipid-lowering, endothelium-protective, antiplatelet, nephroprotective, which lead to a total anti-aging effect, which should be used in clinical practice.
- The case demonstrates the high efficacy of pitavastatin in a comorbid patient to control dyslipidemia, slow down the progression of atherosclerosis and improve endothelial function (anti-aging effect).

Введение

Увеличение продолжительности жизни и снижение рождаемости привело к глобальной проблеме старения населения. Это указывает на необходимость поиска возможных мишеней старения и, соответственно, воздействия на них. В настоящее время в качестве одной из мишеней старения рассматривается жесткость сосудистой стенки, опосредуемая, в т.ч., через дисфункцию эндотелия (ДЭ).

Цель — обсудить современные концепции старения, в т.ч. сосудистого старения и возможности антивозрастной терапии, включая плеiotропный эффект питевастатина.

Материал и методы

Проведен описательный обзор литературы на основании анализа открытых литературных источников из баз данных PubMed, eLibrary, КиберЛенинка по ключевым словам: эндотелий, старение, питевастатин, противовозрастной эффект (endothelium, aging, pitavastatin, antiaging effect).

Основные механизмы процесса старения

До недавнего времени казалось, что процесс старения не поддается контролю. Однако в последние десятилетия в биogerонтологии (науке о старении) был сделан ряд важных открытий. На сегодня предложено *девять* потенциальных отличительных признаков, которые способству-

ют процессу старения и определяют фенотип старения: геномная нестабильность клетки, истощение теломер, эпигенетические изменения, потеря протеостаза, deregулированное восприятие питательных веществ, митохондриальная дисфункция, клеточное старение, истощение стволовых клеток, измененная межклеточная связь [1].

Накопленные за последнее десятилетие данные свидетельствуют о причинной связи между митохондриальной дисфункцией и основными фенотипами, связанными со старением эндотелия. Старение эндотелия ассоциировано с нарушением митохондриального биогенеза, снижением массы митохондрий и изменением экспрессии компонентов эндотелиальных клеток и других митохондриальных компонентов. Было показано, что измененный контроль качества митохондрий коррелирует с ДЭ при старении [2].

Эндотелий и его функции

Furchgott RF и Zawadzki JV (1980) предположили существование эндотелиального релаксирующего фактора в артериях и регулируемую роль эндотелия в функционировании сосудов [3]. Эндотелий является аутокринным, паракринным и эндокринным органом. Эндокринная регуляция осуществляется железами внутренней секреции, в числе которых гипофиз, надпочечники, щитовидная, паращитовидная, поджелудочная и половые железы. Паракринная регуляция отличается от эндокринной тем, что секретируемые клетками активные вещества распространяются диффузией и действуют на соседние клетки-мишени. Существует множество действующих таким образом митогенных стимуляторов (пептидных ростовых факторов).

Особенность аутокринной регуляции заключается в том, что в отличие от паракринной, одна и та же клетка является и источником ростового фактора, и его мишенью. Результат — непрекращающееся, самоподдерживающееся митогенное "возбуждение" клетки, приводящее к ее нерегулируемому делению. В данной ситуации клетка не нуждается в исходящих из организма митогенных стимулах и становится в этом отношении полностью автономной.

Как известно, к основным функциям нормального эндотелия относят:

- регуляцию сосудистого тонуса;
- регуляцию свертывания крови;
- местные иммунные реакции.

Эндотелий синтезирует белки и низкомолекулярные вещества, важные для контроля свертывания крови, регуляции сосудистого тонуса, артериального давления (АД), фильтрационной функции почек, сократительной активности сердца. Вещества эндотелиального происхождения делятся на факторы, постоянно образующиеся в эндотелии (оксид азота (NO), простагландин), накапливающиеся в эндотелии и выделяющиеся из него при стимуляции (фактор Виллебранда, Р-селектин, тканевый активатор плазминогена), а также вещества, синтез которых в нормальных условиях практически не происходит, однако резко увеличивается при активации эндотелия (эндотелин 1 (ЭТ-1), молекула адгезии сосудистых клеток 1 (VCAM-1), молекула межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) и эндотелиальный селектин (Е-селектин) [4].

Еще одна важная составляющая эндотелия — гликокаликс (обогащенная углеводными компонентами высокозарядная оболочка, представляющая собой совокупность связанных с мембраной биологических макромолекул) [5, 6]. Растворимые компоненты гликокаликса находятся в динамическом равновесии с кровотоком и играют важную роль в поддержании целостности эндотелиального слоя. Однако гликокаликс может быть легко поврежден и чрезвычайно уязвим для различных воздействий, включая воспаление, травму, геморрагический шок, гиповолемию и ишемию-реперфузию. Повреждение гликокаликса обычно предшествует дальнейшему повреждению эндотелия сосудов [7].

Функции сосудистого гликокаликса многочисленны и включают, в т.ч. ограничение доступа определенных молекул к эндотелию, влияние на взаимодействие клеток крови со стенкой сосуда и действие в качестве механотрансдуктора [8-11]. Конформационные изменения в структуре гликокаликса также приводят к высвобождению NO, влияя на вазомоторный тонус и перфузию тканей [9]. Из-за множества функций гликокаликса, неудивительно, что любое разрушение или повреждение этого слоя способствует многочисленным сосудистым патологиям [12].

При старении функции гликокаликса также нарушаются. Причем старение развивается параллельно с повреждением гликокаликса, что приводит к нарушению целостности эндотелия. Известно, что к факторам, повреждающим эндотелий, относятся гипоксия, токсины, гипергомоцистеинемия, иммунные комплексы, медиаторы воспаления, гемодинамическая перегрузка.

Патологический ответ эндотелия на повреждение выражается в: вазоконстрикции, гиперкоагуляции и усиленном тромбообразовании, внутрисосудистом отложе-

нии фибрина, нарушении микрогемореологии, усилении клеточной пролиферации.

С увеличением возраста закономерно ассоциируется повышение содержания эндотелиальных вазоконстрикторных медиаторов и снижение концентрации сосудорасширяющих агентов.

Увеличение жесткости артерий, реализуемое через ДЭ, является ранним маркером поражения сосудов [13, 14]. Ранее была продемонстрирована независимая связь между увеличением жесткости артерий и повышенным риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смерти [15-18]. Самый простой и доступный метод оценки жесткости артерий — определение пульсового давления (разница между систолическим и диастолическим АД). Значение этого показателя >60 мм рт.ст. свидетельствует о жесткости артерий. Еще один метод оценки артериальной жесткости — определение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), которую можно измерить неинвазивно. Значение СРПВ на каротидно-феморальном участке >10 м/с свидетельствует о повышенной жесткости артерий.

Этот метод уже несколько десятилетий используется в качестве репрезентативного маркера жесткости артерий. Данный показатель внес большой вклад в признание важности измерения сосудистой жесткости. Однако этот показатель зависит от АД во время измерения, что ставит под сомнения ее значимость как маркера сосудистой жесткости. Впоследствии был разработан индекс артериальной жесткости — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (cardio-ankle vascular index, CAVI). В настоящее время признано, что CAVI имеет несколько уникальных свойств: во-первых, простота измерения и независимость от оператора; во-вторых, CAVI отражает жесткость всей аорты; в-третьих, CAVI меньше подвержен влиянию АД во время измерения по сравнению с СРПВ. В последние годы показана связь между CAVI и развитием сердечно-сосудистых событий в будущем. Хорошо известен так называемый лодыжечно-плечевой индекс, который оценивает жесткость периферических артерий и является неинвазивным маркером тяжести периферического атеросклероза. Его значение $<0,9$ говорит о патологической жесткости артерий нижних конечностей. Имеются возможности косвенной оценки артериальной жесткости — по показателю общего сердечно-сосудистого риска (шкалы SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) и SCORE2).

Возникает вопрос, способна ли лекарственная терапия и, в частности, статины, замедлить прогрессирование поражения артерий и процессы старения?

Ретроспективное когортное исследование, проведенное в Китае на пациентах, имеющих, как минимум, один фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в т.ч. артериальную гипертензию (АГ), сахарный диабет (СД), дислипидемию, ожирение или метаболический синдром, включало в себя оценку жесткости артерий путем изменения СРПВ на плече-лодыжечном сегменте. Изучалась связь между приемом статинов и изменением СРПВ. Участники, принимавшие статины, характеризовались исходно меньшими значениями СРПВ. Средний период наблюдения в исследовании составил 4,8 лет. Прием статинов в целом ассоциировался со статистически значимо более медленным ростом СРПВ (разница $-23,3$ см/с в год; 95% доверительный интервал $-40,6$; -6 см/с в год) [19].

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%¹
- минимальный риск лекарственных взаимодействий²
- низкий риск возникновения НЯ** и СД 2 типа³⁻⁶

* 4 мг vs 1 мг питавастатина; ** НЯ – нежелательные явления

1. Toguchi I et al. Circulation. 2018;137:1997-2009; 2. Catapano AL. Clin. Lipidol. 2017;7 (3 Suppl. 1): 3-9; 3. Choi JY et al. Am J Cardiol. 2018;122(6):922-8; 4. Booghi C, Clero AFG. Clin Lipidol. 2012;7(suppl. 1):11-6; 5. Kawai Y et al. Drug Des Devel Ther. 2015; 52: 83-97; 6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ливазо, РУ: ЛП-002855 от 09.02.2015; 7. IQVIA Data: Sep22 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

Состав на одну таблетку:	1 мг	2 мг	4 мг
Действующее вещество:			
Питавастатин кальция (эквивалентно питавастатину)	1,045 мг (1,000 мг)	2,090 мг (2,000 мг)	4,180 мг (4,000 мг)
Вспомогательные вещества:			
Лактозы моногидрат	63,085 мг	126,170 мг	252,340 мг
Гипролоза низкозамещенная	12,540 мг	25,080 мг	50,160 мг
Гипрометеллоза	1,330 мг	2,660 мг	5,320 мг
Магния алюмометасиликат	1,600 мг	3,200 мг	6,400 мг
Магния стеарат	0,400 мг	0,800 мг	1,600 мг
Пленочная оболочка:			
Готовый к применению препарат для пленочного покрытия на таблетку ¹	3,000 мг	5,000 мг	9,000 мг
Состав готового к применению препарата для пленочного покрытия на таблетку:			
Гипрометеллоза	1,9800 мг	3,3065 мг	5,9520 мг
Титана диоксид	0,8000 мг	1,3380 мг	2,4090 мг
Триэтилцитрат	0,2000 мг	0,3305 мг	0,5940 мг
Кремния диоксид коллоидный	0,0200 мг	0,0250 мг	0,0450 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 питавастатину, вспомогательным веществам препарата и другим ингибиторам ГМГ-КоА-редуктазы (статинам); 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 (3-х кратное превышение верхней границы нормы (ВГН)); редко встречающаяся наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; миопатия; одновременный прием циклосторина; беременность, период грудного вскармливания, отсутствие адекватных методов контрацепции у женщин детородного возраста; возраст до 6 лет (эффективность и безопасность не изучалась). **Применение при беременности:** применение препарата Ливазо при беременности противопоказано. Женщинам детородного возраста при лечении препаратом Ливазо следует использовать надежные методы контрацепции. Так как холестерин и другие продукты биосинтеза холестерина необходимы для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы превышает пользу от лечения препаратом во время беременности. Исследования на животных показали, что питавастатин обладает репродуктивной токсичностью, но без тератогенного потенциала. Если пациентка планирует беременность, следует прекратить лечение как минимум за один месяц до зачатия. При наступлении беременности во время применения препарата Ливазо лечение следует немедленно прекратить. **Применение в период грудного вскармливания:** применение препарата Ливазо в период грудного вскармливания противопоказано. Данные о выделении питавастатина с грудным молоком отсутствуют. При необходимости применения препарата Ливазо в период лактации грудное вскармливание необходимо прекратить.

Условия отпуска: отпускается по рецепту.
Производитель: Пьер Фабр Медикамент Продакшн, площадка «Протифарм», рю дю Лисе, Жьен, 45500, Франция.

Зарегистрировано: МЗ РФ, РУ ЛП-002855 от 09.02.2015.
Более подробные сведения о препарате, показаниях, противопоказаниях, побочных действиях и др. содержатся 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. IАЖ
Телефон: +7 (495) 225-80-01; факс: +7 (495) 258-20-07, e-mail: info@rusfic.com

Эффекты питавастатина

Среди статинов особого внимания заслуживает препарат питавастатин (оригинальный препарат Ливазо, Рекордати Ирландия Лтд), который вышел на фармацевтический рынок России в 2015г. Он был синтезирован в Японии как статин последнего поколения (таблетки 1, 2, 4 мг/сут.) с оптимальным сочетанием доза/эффективность. Следует отметить, что питавастатин относится к статинам со средней интенсивностью (снижение исходного уровня холестерина (ХС) в составе атерогенных липопротеинов до 50% от исходного уровня в дозе 4 мг/сут.). Уникальность эффектов питавастатина обусловлена наличием в химическом составе циклопропильной группы, которая обуславливает его очень высокую липофильность, высокое сродство к 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А (ГМК-КоА)-редуктазе и особенности метаболизма посредством глюкуронизации и в минимальной степени ферментной системой цитохрома P450 2C9, но не 3A4, что значительно снижает риск нежелательных лекарственных взаимодействий [20].

Известно, что фармакокинетика питавастатина не зависит от пола, возраста, расовой принадлежности пациента и его коморбидности [21]. На высокую биодоступность (>60%) питавастатина не влияет прием пищи, время приема препарата и связь с использованием других лекарственных препаратов. Питавастатин выводится преимущественно в неизменном виде с желчью в кишечник, только 3% препарата выделяется с мочой, что позволяет назначать его при наличии хронической болезни почек.

Ливазо одобрен к применению у пациентов с первичной гиперхолестеринемией и у больных со смешанной гиперхолестеринемией¹.

Благодаря своим особенностям питавастатин хорошо зарекомендовал себя в случаях, когда применение других статинов может быть ограничено или невозможно из-за развития побочных эффектов, в частности, риска развития СД. Важно отметить, что в клинических исследованиях у пациентов на фоне терапии питавастатином зарегистрированы лишь единичные случаи серьезных нежелательных явлений. Важным фактом является наличие у питавастатина выраженных плейотропных, органопротективных эффектов, в частности, в клиническом исследовании Warita S, et al. (2012) был выявлен эффект по замедлению формирования гипертрофии левого желудочка на фоне приема питавастатина у больных АГ с гиперхолестеринемией [22]. В другом исследовании также отмечено замедление патологического ремоделирования левого желудочка и снижение риска развития фибрилляции предсердий, что объясняется выраженными противовоспалительными свойствами этого статина [23]. В этом же контексте противовоспалительных эффектов можно рассматривать доказанный антидиабетогенный [24, 25] и нефропротективный [26] эффекты питавастатина. В исследовании J-PREDICT (Japan Prevention Trial of Diabetes by Pitavastatin in Patients with Impaired Glucose Tolerance) выявлен выраженный антивозрастной и антидиабетогенный эффект приема питавастатина у пациентов с предиабетом при сравнении с мероприятиями по

изменению образа жизни [27]. Благоприятные противовозрастные эффекты питавастатина подтвердились в долгосрочном исследовании, показавшем значимое повышение уровня ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) по сравнению с аторвастатином [28]. В другой работе было выявлено позитивное действие питавастатина на эндотелий путем повышения уровня протективного биомаркера жировой ткани адипонектина, одновременно со снижением уровней протромбогенных медиаторов — sE- и sL-селектинов [29]. По результатам внутрисосудистого ультразвукового исследования в клиническом протоколе JAPAN-ACS (Japan Assessment of Pitavastatin and Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome) определено значимое (на 16,9%) уменьшение объема атеросклеротических бляшек в коронарных артериях при приеме питавастатина за счет уменьшения размеров липидного ядра и утолщения фиброзной капсулы [30].

Значимый самостоятельный противовоспалительный и эндотелийпротективный эффект питавастатина был доказан в исследовательской программе REAL-CAD (Randomized Evaluation of Aggressive or moderate Lipid lowering therapy with pitavastatin in Coronary Artery Disease), где в течение 3,9 года у >14700 больных стабильной ишемической болезнью сердца применение питавастатина ассоциировалось не только с нормализацией атерогенных фракций ХС и повышением уровня ХС ЛВП, но и снижением уровня высокочувствительного С-реактивного белка с 0,59 до 0,49 мг/дл ($p<0,0001$). Также было показано, что терапия питавастатином в дозировке 4 мг/сут. сопровождалась снижением риска сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда, нефатального ишемического инсульта или нестабильной стенокардии на 19%, относительного риска инфаркта миокарда на 43% и смерти от всех причин на 19%². Питавастатин характеризуется и антиагрегантным эффектом, подтвержденным в клинических наблюдениях [31]: снижением интенсивности гиперагрегации, повышением экспрессии тромбомодулина сосудистым эндотелием, снижением экспрессии тканевого фактора и ингибитора тканевого активатора плазминогена I-го типа, повышением экспрессии тканевого активатора плазминогена [32].

В ряде других исследований была доказана значимая эндотелийпротективная эффективность питавастатина, которая реализовалась путем снижения проявлений ДЭ, активацией продукции эндогенного NO и подавлением системного сосудистого воспаления [31, 33].

В исследовании Ohbayashi H, et al. (2009) [34] выявлен значимый эффект питавастатина по угнетению субклинического сосудистого воспаления, как основного показателя "старения" сосудов, за счет снижения уровня пентраксина-3, что свидетельствует о наличии у питавастатина выраженных противовозрастных и эндотелийпротективных эффектов, которые могут быть использованы в повседневной клинической практике лечения пациентов с нарушениями липидного обмена и ССЗ [35]. В недавнем исследовании [36] (2023) доказан выраженный противовоспалительный эффект питавастатина в отношении иммунных клеточных медиаторов, помимо

¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ливазо. (Электронный ресурс.) URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=534925f9-49c6-4627-96ac276f2933cce8&t= (дата обращения: 23.01.2021).

² Randomized Evaluation of Aggressive or Moderate Lipid Lowering Therapy With Pitavastatin in Coronary Artery Disease (REAL-CAD). (Electronic resource.) URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01042730> (access date: 23.01.2021).

основного антиатерогенного действия у пациентов с гиперхолестеринемией.

Таким образом, первичная профилактика ССЗ, ассоциированных с атеросклерозом, которая достигается с помощью эффективной липидснижающей терапии, может расцениваться в качестве первичной профилактики старения. Известно, что именно с факторами возраста и кардиоваскулярной коморбидности ассоциируется высокий риск развития атеросклероза и его осложнений. Относительно недавно появился термин "сосудистый возраст", который в большей степени, чем паспортный возраст, отражает активность процессов старения у пациентов. Под сосудистым возрастом (синонимы — возраст сердечно-сосудистого риска, биологический возраст) понимают хронологический возраст "идеального" пациента с таким же уровнем сердечно-сосудистого риска, как и у обследуемого, но при отсутствии у него модифицируемых факторов риска [37].

Для иллюстрации представления о процессе старения организма и его частном случае — старении сосудов, обусловленном формированием и прогрессированием атеросклероза, хотелось бы представить клинический случай, который отражает возможности питавастатина в отношении медикаментозной профилактики атеросклероза.

Пациент Д., 52 лет, некурящий, в течение 10 лет страдает АГ и дислипидемией, по поводу чего регулярно принимает медикаментозную терапию, обратился с направлением от терапевта в специализированный липидный центр на базе кардиологической поликлиники Кузбасского клинического кардиологического диспансера имени академика Л. С. Барбараша к кардиологу-липидологу в ноябре 2021г для подбора липидснижающей терапии, которая вызывала сложности у участкового терапевта. На момент осмотра жалобы не предъявлял. Уровень АД на правой и левой руке составил 130/82 и 128/80 мм рт.ст., соответственно, частота сердечных сокращений — 80 уд./мин, ритм правильный, периферические отеки отсутствовали, индекс массы тела — 32 кг/м². Выяснилось, что пациент употребляет продукты с высоким содержанием животных жиров и сложных углеводов, физически активен (физическая работа в частном доме). Уровень АД контролирует медикаментозно (периндоприл 10 мг/сут., торасемид 5 мг/сут., бисопролол 2,5 мг/сут.). Острых сосудистых событий, клинических проявлений стенокардии в анамнезе не было. Пациент в течение нескольких лет принимал различные статины (розувастатин, аторвастатин, симвастатин), однако на фоне их приема при достижении эффективных доз у пациента развивались тошнота и изжога, появлялась тяжесть в правом подреберье, при этом уровень печеночных ферментов оставался в пределах референсных значений. У пациента по данным обследований был выявлен неокклюзирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий: внутренних сонных с обеих сторон — стеноз 25% слева и 30% справа. В течение года (с 2020г) пациент не принимал статины и в 2021г при проведении ультразвукового исследования сонных артерий было выявлено увеличение процента стеноза внутренней сонной артерии справа до 35%, что свидетельствовало о прогрессировании атеросклероза.

По данным липидограммы уровень общего ХС составил 5,4 ммоль/л, ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) — 3,4 ммоль/л, триглицеридов — 2,3 ммоль/л,

ХС ЛВП — 0,9 ммоль/л. Уровень гликемии — 6,7 ммоль/л, гликированного гемоглобина — 6,3%.

Был установлен клинический диагноз: Гипертоническая болезнь II стадии, высокий риск. Контролируемая АГ. Атеросклероз брахиоцефальных артерий (стенозы внутренних сонных 25% слева и 35% справа). Дислипидемия. Ожирение 1 ст. Предиабет (нарушенная гликемия натощак).

С учетом того, что пациент относится к группе высокого сердечно-сосудистого риска, ему необходимо достигнуть снижения уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л и не менее чем на 50% от исходно высокого уровня.

Кардиологом-липидологом принято решение о необходимости сохранения терапии статинами, поскольку у пациента среднего возраста имелось прогрессирующее течение атеросклероза. Врачом был выбран питавастатин (Ливазо) 2 мг/сут. в качестве препарата, характеризующегося доказанными эффектами в отношении снижения уровня ХС ЛНП (статины умеренной интенсивности воздействия), значительным набором плейотропных эффектов, направленных на замедление прогрессирования атеросклероза (противовозрастной эффект), а также минимальным риском развития межлекарственных взаимодействий и побочных эффектов. Для повышения интенсивности гиполипидемического воздействия с учетом высоких исходных значений показателей липидограммы, было принято решение о назначении вместе с питавастатином (2 мг/сут.) эзетимиба 10 мг, что и было рекомендовано пациенту. Кроме того, учитывая ожирение 1 ст. и наличие предиабета, пациенту было рекомендовано соблюдение диеты со сниженным содержанием животных жиров и простых углеводов. Целевым является снижение массы тела на 5-7% от исходного за 6 мес. При неэффективности немедикаментозных методов лечения, следует рассмотреть целесообразность назначения метформина.

Через 2 мес. пациент повторно посетил кардиолога-липидолога, указав, что в целом хорошо переносит назначенную липидснижающую терапию и соблюдает рекомендованную диету. Контрольное исследование показателей липидограммы выявило снижение значений общего ХС до 3,7 ммоль/л, а ХС ЛНП до 1,7 ммоль/л, что соответствовало необходимому уровню снижения этих показателей. В ноябре 2022г пациенту было проведено контрольное ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий, которое не выявило признаков прогрессирования стенозов, более того, стеноз, ранее указывавшийся как 35%-ый при контрольном исследовании тем же специалистом был оценен как стеноз 30%.

Представленный клинический случай актуализирует необходимость сохранения терапии статинами в сложных клинических случаях с использованием эффективного и безопасного медикаментозного препарата питавастатина (Ливазо) для замедления прогрессирования атеросклероза (профилактики "старения сосудов"), если же пациенту требуется высокоинтенсивная липидснижающая терапия для достижения целей лечения, возможным дополнением к питавастатину может быть эзетимиб или другие липидснижающие препараты (PCSK9-таргетные препараты).

Заключение

Эндотелий сосудов — важный орган, характеризующий суммарную "нагруженность" факто-

рами сердечно-сосудистого риска, степень нарушения его функций в целом является отражением глобальных процессов старения в организме. Питавастатин (Ливазо) характеризуется, помимо высокой биодоступности и безопасности применения, а также выраженного антиатерогенного действия, еще и доказанными плейотропными эффектами: эндотелийпротективным, нефропротективным, антидиабетогенным, что в совокупности может реализовываться в замедлении прогрессирования поражения органов-мишеней и в профилактике прогрессирования атеросклероза. Описанные эффекты питавастатина целе-

сообразно использовать в широкой клинической практике.

Отношения и деятельность. Исследование проведено за счет средств фундаментальных научных исследований, выполняемых на базе ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России и поисковых научных исследований Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, выполняемых на базе ФГБНУ "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний" (ПНИ 419_12).

Литература/References

1. López-Otin C, Blasco MA, Partridge L, et al. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013;153(6):1194-217. doi:10.1016/j.cell.2013.05.039.
2. Vlasov TD, Nesterovich II, Szymanski DA. Endothelial dysfunction: from private to general. A return to the "old paradigm"? Regional circulation and microcirculation. 2019;18(2):19-27. (In Russ.) Власов Т.Д., Нестерович И.И., Шиманьски Д.А. Эндотелиальная дисфункция: от частного к общему. Возврат к "старой парадигме"? Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019;18(2):19-27. doi:10.24884/1682-6655-2019-18-2-19-27.
3. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980;288:373-6. doi:10.1038/288373a0.
4. Sadulaeva IA, Khalikova LF, Medvedeva EG, et al. Relationship of endothelial dysfunction markers with blood pressure control in hypertension in obese patients. Effective pharmacotherapy. 2022;18(41):6-11. (In Russ.) Садулаева И.А., Халикова Л.Ф., Медведева Е.Г. и др. Взаимосвязь маркеров эндотелиальной дисфункции с контролем артериального давления при артериальной гипертензии у пациентов с ожирением. Эффективная фармакотерапия. 2022;18(41):6-11. doi:10.33978/2307-3586-2022-18-41-6-11.
5. Danielli JF. Capillary permeability and oedema in the perfused frog. *J Physiol*. 1940;98(1):109-29. doi:10.1113/jphysiol.1940.sp003837.
6. Luft JH. Fine structures of capillary and endocapillary layer as revealed by ruthenium red. *Fed Proc*. 1966;25(6):1773-83.
7. Schött U, Solomon C, Fries D, et al. The endothelial glycocalyx and its disruption, protection and regeneration: a narrative review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2016;24:48. doi:10.1186/s13049-016-0239-y.
8. Alphonsus CS, Rodseth RN. The endothelial glycocalyx: a review of the vascular barrier. *Anaesthesia*. 2014;69(7):777-84. doi:10.1111/anae.12661.
9. Kolarova H, Ambrozova B, Svihalkova-Sindlerova L, et al. Modulation of endothelial glycocalyx structure under inflammatory conditions. *Mediators Inflamm*. 2014;694312. doi:10.1155/2014/694312.
10. Becker BF, Jacob M, Leipert S, et al. Degradation of the endothelial glycocalyx in clinical settings: searching for the sheddases. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(3):389-402. doi:10.1111/bcp.12629.
11. Yen W, Cai B, Yang J, et al. Endothelial surface glycocalyx can regulate flow-induced nitric oxide production in microvessels in vivo. *PLoS One*. 2015;10(1):e0117133. doi:10.1371/journal.pone.0117133.
12. Reitsma S, Slaaf DW, Vink H, et al. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. *Pflugers Arch*. 2007;454(3):345-59. doi:10.1007/s00424-007-0212-8.
13. Bleakley C, Hamilton PK, Pumb R, et al. Endothelial Function in Hypertension: Victim or Culprit? *The Journal of Clinical Hypertension*. 2015;17(8):651-4. doi:10.1111/jch.12546.
14. Bernatova I. Endothelial Dysfunction in Experimental Models of Arterial Hypertension: Cause or Consequence? *BioMed Research International*. 2014;(2014):1-14. doi:10.1155/2014/598271.
15. Liu X, Ma D, Zheng S, et al. The roles of nitric oxide and hydrogen sulfide in the anti-atherosclerotic effect of atorvastatin. *J Cardiovasc Med*. 2015;16(1):22-8. doi:10.2459/JCM.000000000000012.
16. Tatsumi K, Mackman N. Tissue Factor and Atherothrombosis. *J Atheroscler Thromb*. 2015;22(6):543-9. doi:10.5551/jat.30940.
17. Torimoto K, Okada Y, Tanaka Y. Type 2 Diabetes and Vascular Endothelial Dysfunction. *J UOEH*. 2018;40(1):65-75. doi:10.7888/juoeh.40.65.
18. Kaur R, Kaur M, Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):121. doi:10.1186/s12933-018-0763-3.
19. Zhou Y, Wang Y, Wang G, et al. Association Between Statin Use and Progression of Arterial Stiffness Among Adults With High Atherosclerotic Risk. *JAMA Netw Open*. 2022;5(6):e2218323. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.18323.
20. Katapano A, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Pitavastatin is a modern statin for the correction of dyslipidemia and the risk of cardiovascular complications. Expert Council Resolution. *Ateroskleroz i dislipidemii*. 2017;2:104-6. (In Russ.) Катапано А., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. и др. Питавастатин — современный статин для коррекции дислипидемии и риска сердечно-сосудистых осложнений. Резолюция экспертного совета. Атеросклероз и дислипидемии. 2017;2:104-7. EDN: YTZWYZ.
21. Weng TC, Yang YH, Lin SJ, et al. A systematic review and metaanalysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther*. 2010;35(2):139-51. doi:10.1111/j.1365-2710.2009.01085.x.
22. Warita S, Kawasaki M, Tanaka R, et al. Effects of pitavastatin on cardiac structure and function and on prevention of atrial fibrillation in elderly hypertensive patients: a prospective study of 2-years follow-up. *Circ J*. 2012;76(12):2755-62. doi:10.1253/circ. cj-12-0722.
23. Ford I, Murray H, McCowan C, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Lowering LDL Cholesterol With Statin Therapy:

- 20-Year Follow-Up of West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*. 2016;133:1073-80. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019014.
24. Thakker D, Nair S, Pagada A, et al. Statin use and the risk of developing diabetes: a network meta-analysis. *Pharmacoeconomics Drug Saf*. 2016;25(10):1131-49. doi:10.1002/pds.4020.
25. Kawai Y, Sato-Ishida R, Motoyama A, et al. Place of pitavastatin in the statin armamentarium: promising evidence for a role in diabetes mellitus. *Drug Des Devel Ther*. 2011;5:283-97. doi:10.2147/DDDT.S13492.
26. Teramoto T. Pitavastatin: clinical effects from the LIVES Study. *Atheroscler*. 2011;12:285-8. doi:10.1016/S1567-5688(11)70888-1.
27. 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.
28. Sasaki J, Ikeda Y, Kuribayashi T, et al. A 52-week, randomized, open-label, parallel-group comparison of the tolerability and effects of pitavastatin and atorvastatin on high-density lipoprotein cholesterol levels and glucose metabolism in Japanese patients with elevated levels of low-density lipoprotein cholesterol and glucose intolerance. *Clin Ther*. 2008;30(6):1089-101. doi:10.1016/j.clinthera.2008.05.017.
29. Arai H, Hiro T, Kimura T, et al. More intensive lipid lowering is associated with regression of coronary atherosclerosis in diabetic patients with acute coronary syndrome — sub-analysis of JAPAN-ACS study. *J Atheroscler Thromb*. 2010;17(10):1096-107. doi:10.5551/jat.5660.
30. Nomura S, Shouzu A, Omoto S, et al. Correlation between adiponectin and reduction of cell adhesion molecules after pitavastatin treatment in hyperlipidemic patients with type 2 diabetes mellitus. *Thromb Res*. 2008;122(1):39-45. doi:10.1016/j.thromres.2007.08.013.
31. Sakabe K, Fukuda N, Fukuda Y, et al. Comparisons of short-and intermediate-term effects of pitavastatin versus atorvastatin on lipid profiles, fibrinolytic parameter, and endothelial function. *Int J Cardiol*. 2008;125(1):136-8. doi:10.1016/j.ijcard.2007.01.040.
32. Markle RA, Han J, Summers BD, et al. Pitavastatin alters the expression of thrombotic and fibrinolytic proteins in human vascular cells. *J Cell Biochem*. 2003;90:23-32. doi:10.1002/jcb.10602.
33. Wang J, Tokoro T, Matsui K, et al. Pitavastatin at low dose activates endothelial nitric oxide synthase through PI3K-AKT pathway in endothelial cells. *Life Sci*. 2005;76(19):2257-68. doi:10.1016/j.lfs.2004.12.003.
34. Ohbayashi H, Miyazawa C, Miyamoto K. Pitavastatin improves plasma pentraxin 3 and arterial stiffness in atherosclerotic patients with hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*. 2009;16(4):490-500. doi:10.5551/jat.no613.
35. Sedykh DYu, Khryachkova ON, Kashtalap VV, et al. Treatment for dyslipidemia in comorbid patients in real clinical practice: potentialities of pitavastatin. *Russian Medical Inquiry*. 2021;5(4):218-24. (In Russ.) Седых Д. Ю., Хрячкова О. Н., Кашталап В. В. 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.
36. Srichatrapimuk S, Wongs A, Sungkanuparph S, et al. Effects of pitavastatin on atherosclerotic-associated inflammatory biomarkers in people living with HIV with dyslipidemia and receiving ritonavir-boosted atazanavir: a randomized, double-blind, crossover study. *AIDS Res Ther*. 2023;20(1):13. doi:10.1186/s12981-023-00506-2.
37. Troitskaya EA, Velmakin SV, Kobalava ZD. Concept of vascular age: new tool in cardiovascular risk assessment. *Arterial Hypertension*. 2017;23(2):160-71. (In Russ.) Троицкая Е. А., Вельмакин С. В., Кобалава Ж. Д. Концепция сосудистого возраста: новый инструмент оценки сердечно-сосудистого риска. *Артериальная гипертензия*. 2017;23(2):160-71. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-2-160-171.

Нарушения липидного обмена у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом: механизмы развития и современные возможности лечения

Подзолков В.И., Тарзимова А.И., Абрамова А.А., Ветлужская М.В., Медведев И.Д., Лория И.Ж.

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

В статье представлены основные механизмы развития нарушений липидного обмена и эндотелиальной дисфункции у больных артериальной гипертензией (АГ) и сахарным диабетом (СД) 2 типа, и их роль в возникновении сердечно-сосудистых осложнений. Рассматриваются современные подходы к лечению АГ и дислипидемии у лиц с СД 2 типа с позиции последних клинических рекомендаций, фокус внимания на фиксированные комбинации лекарственных препаратов, как средства комплексного подхода в управлении факторами риска у коморбидных больных. Приводятся данные об эффективности и безопасности приема фиксированной комбинации лизиноприла, амлодипина и розувастатина у больных АГ и СД 2 типа.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, эндотелиальная дисфункция, фиксированная комбинация, лизиноприл, амлодипин, розувастатин.

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

Поступила 30/06-2023

Рецензия получена 26/07-2023

Принята к публикации 26/07-2023



Для цитирования: Подзолков В.И., Тарзимова А.И., Абрамова А.А., Ветлужская М.В., Медведев И.Д., Лория И.Ж. Нарушения липидного обмена у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом: механизмы развития и современные возможности лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(8):3656. doi:10.15829/1728-8800-2023-3656. EDN PWDBPY

Lipid metabolism disorders in patients with hypertension and diabetes mellitus: development and current treatment options

Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I., Abramova A.A., Vetluzhskaya M.V., Medvedev I.D., Loria I.Zh.
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

The article presents the main mechanisms of development of lipid metabolism disorders and endothelial dysfunction in patients with hypertension (HTN) and type 2 diabetes (T2D), and their contribution to cardiovascular events. Modern approaches to the treatment of hypertension and dyslipidemia in people with type 2 diabetes are considered from the standpoint of the latest clinical guidelines, focusing on fixed-dose combinations as a means of an integrated approach to managing risk factors in comorbid patients. Data are presented on the efficacy and safety of fixed-dose combination of lisinopril, amlodipine and rosuvastatin in patients with hypertension and T2D.

Keywords: hypertension, diabetes, dyslipidemia, endothelial dysfunction, fixed-dose combination, lisinopril, amlodipine, rosuvastatin.

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

Podzolkov V.I. ORCID: 0000-0002-0758-5609, Tarzimanova A.I. ORCID: 0000-0001-9536-8307, Abramova A.A.* ORCID: 0000-0002-3311-6072, Vetluzhskaya M.V. ORCID: 0000-0001-9733-4813, Medvedev I.D. ORCID: 0000-0003-4210-2841, Loria I.Zh. ORCID: 0000-0001-8908-7381.

*Corresponding author: abramova_a_a@staff.sechenov.ru

Received: 30/06-2023

Revision Received: 26/07-2023

Accepted: 26/07-2023

For citation: Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I., Abramova A.A., Vetluzhskaya M.V., Medvedev I.D., Loria I.Zh. Lipid metabolism disorders in patients with hypertension and diabetes mellitus: development and current treatment options. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(8):3656. doi:10.15829/1728-8800-2023-3656. EDN PWDBPY

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: abramova_a_a@staff.sechenov.ru

[Подзолков В.И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии № 2 ИКМ им. Н.В. Склифосовского, директор клиники факультетской терапии № 2, ORCID: 0000-0002-0758-5609, Тарзимова А.И. — д.м.н., профессор кафедры, ORCID: 0000-0001-9536-8307, Абрамова А.А.* — к.м.н., доцент кафедры, ORCID: 0000-0002-3311-6072, Ветлужская М.В. — к.м.н., доцент кафедры, ORCID: 0000-0001-9733-4813, Медведев И.Д. — к.м.н., доцент кафедры, ORCID: 0000-0003-4210-2841, Лория И.Ж. — к.м.н., доцент кафедры, ORCID: 0000-0001-8908-7381].

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АТ — ангиотензин, БРА — блокатор рецепторов АТ II, ДАД — диастолическое АД, ДЛП — дислипидемия, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИР — инсулинорезистентность, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САД — систолическое АД, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Рост распространенности сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета (СД) требует поиска новых подходов к лечению больных артериальной гипертензией и СД.
- Использование фиксированной комбинации лизиноприла, амлодипина и розувастатина способствует повышению приверженности к проводимой терапии, лучшему контролю артериального давления и липидов крови у больных артериальной гипертензией и СД.

Что добавляют результаты исследования?

- Фиксированная комбинация лизиноприла, амлодипина и розувастатина патогенетически оправдана и позволяет комплексно воздействовать на различные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у коморбидных больных.

Key messages

What is already known about the subject?

- The increase in the prevalence of cardiovascular events and diabetes requires the search for new approaches to the treatment of patients with hypertension and diabetes.
- The use of a fixed-dose combination of lisinopril, amlodipine and rosuvastatin contributes to increased adherence to ongoing therapy, better control of blood pressure and lipids in patients with hypertension and diabetes.

What might this study add?

- A fixed-dose combination of lisinopril, amlodipine and rosuvastatin is pathogenetically justified and makes possible a complex effect on various risk factors for cardiovascular diseases in comorbid patients.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смерти населения во всем мире. Одним из наиболее распространенных ССЗ является артериальная гипертензия (АГ). По результатам крупнейшего исследования, проведенного под эгидой Всемирной организации здравоохранения и Имперского колледжа Лондона, за последние 30 лет отмечается 2-кратное увеличение количества больных АГ в возрасте 30-79 лет: с 650 млн до 1,28 млрд человек [1]. В исследовании ЭССЕ-РФ2 (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации. Второе исследование) было показано, что распространенность АГ в России составляет 44,2%, а в ряде регионов достигает 50,2% [2].

Сахарный диабет (СД) является одним из наиболее значимых факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Согласно данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF) за последние несколько десятилетий распространенность СД среди взрослого населения увеличилась более чем в 3 раза: со 151 до 537 млн человек. К 2030г прогнозируется рост заболеваемости СД до 643 млн, а к 2045г данный показатель достигнет ошеломляющих значений — 783 млн человек. Более 90% больных страдают СД 2 типа¹. По данным Феде-

рального регистра СД на январь 2021г численность больных СД в РФ составляет 4799552 человека, из которых СД 1 типа диагностирован у 5,5%, СД 2 типа у 92,5%, другие типы СД — у 2,0% пациентов [3].

Сочетание АГ и СД часто сопровождается развитием дислипидемии (ДЛП), что существенно увеличивает риск развития ССО и смерти от всех причин [4]. По данным исследования ЭССЕ-РФ и национального регистра АГ распространенность СД среди лиц с АГ выше, чем в общей популяции и составляет 13,8 и 8,7%, соответственно [5, 6]. В исследовании Haile K, et al. распространенность ДЛП у лиц с СД 2 типа составила 68,1%, а вероятность развития ДЛП у больных АГ и СД 2 типа была в 2,65 раза выше, чем у лиц без СД [7].

Несмотря на большое количество современных антигипертензивных и гиполипидемических лекарственных препаратов, лишь небольшая часть пациентов с АГ и СД лечится эффективно. Повышение АД тесно связано с наличием инсулинорезистентности (ИР) и многообразными метаболическими нарушениями. В ряде случаев препараты могут не только негативно влиять на метаболизм углеводов, липидов и чувствительность к инсулину, но и вызывать новые случаи СД. Одним из основных требований, предъявляемых к антигипертензивным препаратам для лечения больных АГ и СД, является их метаболическая нейтральность. Учитывая важную роль СД в сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, наличие антигипертензивных препаратов, способных уменьшать ИР и корректировать

¹ https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf.

ДЛП имеет высокую клиническую и прогностическую ценность.

Цель обзора — проанализировать современные данные об эффективности фиксированной комбинации лизиноприла, амлодипина и розувастатина в лечении пациентов с АГ и СД.

Методологические подходы

Поиск литературных источников проводился на русском и английском языках в системах индексирования PubMed, Google Scholar, Web of Science, Cyberleninca. В качестве поисковых запросов использовались следующие ключевые слова и словосочетания: артериальная гипертензия (arterial hypertension), сахарный диабет (diabetes mellitus), дислипидемия (dyslipidemia), эндотелиальная дисфункция (endothelial dysfunction), фиксированная комбинация (fixed-dose combination), лизиноприл (lizinopril), амлодипин (amlodipine), розувастатин (rozuvastatin). Поиск проводили по заголовкам и ключевым словам. Глубина поиска составила 10 лет за исключением более ранних фундаментальных работ, посвященных изучению механизмов лекарственных препаратов, а также крупных рандомизированных исследований. Настоящий обзор описывает обобщенные и систематизированные данные 43 литературных источников.

Результаты

Механизмы развития ДЛП и эндотелиальной дисфункции у пациентов с АГ и СД

ИР у лиц с СД 2 типа сопряжена с нарушениями липидного обмена, в т.ч. с выраженным повышением уровня липидов в крови после приема пищи (постпрандиальная гиперлипидемия) [8]. СД 2 типа характеризуется возникновением "атерогенной триады" [9], которая включает в себя высокий уровень триглицеридов (ТГ), низкий уровень холестерина (ХС) липопротеинов высокой плотности (ЛВП) и наличие мелких плотных частиц липопротеинов низкой плотности (ЛНП).

Нарушения постпрандиальной регуляции обмена липидов у больных СД 2 типа приводят к увеличению богатых ТГ атерогенных ремнантных липопротеинов — мелких плотных частиц ЛНП, которые легко проникают через эндотелий в сосудистую стенку. Гипергликемия, в свою очередь, способствует большей их проницаемости в сосуды за счет плохого распознавания этих частиц рецепторами печени и медленного выведения из кровотока. Повышенная окисляемость ЛНП усугубляется в условиях окислительного стресса, характерного для СД 2 типа, что ускоряет процессы атерогенеза [10, 11].

Следует отметить важную роль почек в регуляции метаболизма липидов и липопротеинов [12]. Развитие диабетической нефропатии приводит к нарушению фильтрационной функции почек

и к снижению реабсорбции ЛВП за счет уменьшения экспрессии компонентов эндоцитарного аппарата канальцев [13]. Повышенное выведение ЛВП с мочой у лиц с СД 2 типа способствует снижению их уровня в крови [14].

Гипергликемия является основной причиной развития эндотелиальной дисфункции у лиц СД 2 типа и приводит к возникновению ранних микро- и макрососудистых осложнений. В условиях гипергликемии активируются полиоловый и гексозаминовый пути метаболизма глюкозы. В ходе первого пути расходуется кофермент NADPH (Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate), возникающий дефицит которого обуславливает недостаточность системы антиоксидантной защиты, активацию свободнорадикального окисления, снижение продукции оксида азота (NO) [15]. В ходе второго пути меняется активность транскрипционных факторов, что способствует выработке провоспалительных цитокинов [16]. При гипергликемии активируется протеинкиназа C, которая индуцирует множественные внутриклеточные сигнальные механизмы, вызывающие увеличение проницаемости сосудистой стенки, нарушение эндотелий-зависимой релаксации сосудов и активации окислительного стресса. Протеинкиназа C, стимулируя увеличение продукции VEGF (Vascular endothelial growth factor, фактор роста эндотелия сосудов), эпидермального фактора роста и TGF- β (Transforming growth factor beta, трансформирующий фактор роста- β), способствует повышению ангиогенной активности эндотелиоцитов, приводя к структурному ремоделированию микроциркуляторного русла [17].

На сегодняшний день дисфункция эндотелия рассматривается как универсальное неспецифическое звено в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы [18]. Воздействие повреждающих факторов, таких как гиперхолестеринемия, ожирение, АГ, ИР, гомоцистеинемия, курение приводят к возникновению эндотелиальной дисфункции [19].

Эндотелий сосудов обладает множеством функций: паракринной, эндокринной и аутокринной, необходимыми для поддержания гомеостаза сосудов в физиологических условиях [20]. Эндотелиоциты осуществляют контроль пролиферации клеток и взаимодействий между клетками крови и стенкой сосуда, регулируют проницаемость сосудов, участвуют в иммунных реакциях. Эндотелий играет ключевую роль в регуляции сосудистого тонуса, воспалительных реакциях, контроле тканевого кровотока, поддержании реологических свойств крови. Регулируя сосудистый гомеостаз, эндотелий поддерживает баланс между вазодилатацией и вазоконстрикцией, ингибированием и стимулированием миграции и пролиферации гладкомышечных клеток, фибринолизом и тромбообразованием, участвует в регуляции адгезии и агрегации тромбоцитов [20-23].

ЭКВАМЕР®

АМЛОДИПИН | ЛИЗИНОПРИЛ | РОЗУВАСТАТИН

1 капсула 1 раз в день
**УВЕРЕННОСТЬ ВРАЧА,
УДОБСТВО ПАЦИЕНТА!**

Эквaмер® – фиксированная комбинация с розувастатином для комплексной терапии пациентов с артериальной гипертонией и дислипидемией^{1,2}



 **5 + 10 + 10 мг №30**

 **5 + 10 + 20 мг №30**

 **10 + 20 + 10 мг №30**

 **10 + 20 + 20 мг №30**

ВЕСОМЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА

- ◆ Суточный контроль артериального давления и холестерина²⁻⁴
- ◆ Благоприятный профиль безопасности⁴
- ◆ Увеличение приверженности к терапии благодаря однократному приему⁵

АГ – артериальная гипертензия; ДЛП – дислипидемия; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД – сахарный диабет; МС – метаболический синдром; ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ОХС – общий холестерин

1. <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS>, дата доступа 23.05.2020

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Эквaмер®, Рег. номер: ЛП-003094 от 21.01.2021

3. Карпов Ю.А. Кардиология. 2015; 55(9): 10-15.

4. Карпов Ю.А. ПМЖ. 2015; 27: 1581-83.

5. Mancia G.et.al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension.

ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА»

Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., д.8
Тел.: +7(495) 987-18-80, e-mail: GRFarma@g-richter.ru

Для медицинских и фармацевтических работников.



ГЕДЕОН РИХТЕР

На правах рекламы

Сочетание АГ, СД 2 типа и ДЛП приводит к генерализованной дисфункции сосудистого эндотелия, адгезии циркулирующих моноцитов и повышенной склонности к тромбообразованию, что требует особого подхода к медикаментозной терапии, направленной на разные звенья патогенеза возникновения ССЗ.

Современные принципы лечения АГ и ДЛП у пациентов с СД

Согласно современным клиническим рекомендациям Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (РМОАГ), основной целью лечения больных АГ с СД является снижение риска развития ССО и смерти от них [4]. Для реализации поставленной цели, наряду с проводимой антигипертензивной терапией с достижением целевых значений артериального давления (АД), необходима коррекция имеющихся модифицируемых факторов риска ССЗ.

Многочисленные исследования подтверждают важность контроля АД в профилактике возникновения ССО. В метаанализе Ettehad D, включавшем несколько сотен тысяч пациентов, было показано, что снижение систолического АД (САД) на 10 мм рт.ст. приводит к уменьшению риска "больших" кардиоваскулярных событий на 20%, ишемической болезни сердца на 17%, инсульта на 27%, сердечной недостаточности на 28%, и смерти от всех причин на 13% [24].

Контроль уровня АД у пациентов с СД предотвращает развитие макро- и микрососудистых осложнений, при этом достижение целевых цифр АД имеет большую пользу в отношении снижения сердечно-сосудистого риска и терминальной почечной недостаточности, чем у пациентов без СД [25]. Наличие СД 2 типа у лиц с АГ сразу позволяет отнести их к категории высокого и очень высокого риска развития ССЗ и их осложнений, что требует незамедлительного назначения антигипертензивной терапии [4].

Согласно клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества по лечению АГ у взрослых (2020г), целевые цифры АД у больных АГ в сочетании с СД должны составлять 120-129/70-79 мм рт.ст. при условии хорошей переносимости, а для пациентов >65 лет — 130-139/70-79 мм рт.ст. [26]. В качестве препаратов первой линии данной категории лиц рекомендуется комбинированная терапия, включающая блокатор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с блокатором кальциевых каналов или тиазидным/тиазидоподобным диуретиком [4, 26].

Блокаторы РААС (ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или блокатор рецепторов ангиотензина (АТ) II (БРА)), наряду с антигипертензивным эффектом, являясь метаболически нейтральными, не оказывают негатив-

ного воздействия на углеводный и липидный обмен, а также снижают ИР периферических тканей, что крайне важно для больных СД 2 типа. ИАПФ и БРА обладают и нефропротективным действием, которое реализуется вне зависимости от антигипертензивного эффекта [27].

Антагонисты кальция также являются препаратами первого ряда, они не влияют на углеводный, липидный и пуриновый обмен, что позволяет их использовать у пациентов с СД 2 типа. Антагонисты кальция, обладая нефропротективным эффектом, снижают выраженность микроальбуминурии, замедляют прогрессирование диабетической нефропатии [27].

Согласно современным рекомендациям, пациентам с АГ и СД предпочтительна комбинированная терапия блокаторами РААС с блокаторами кальциевых каналов, которые являются метаболически нейтральными и наряду с антигипертензивным действием, обладают нефро- и ангиопротективными эффектами. Старт терапии АГ рекомендовано проводить с допустимой комбинации двух лекарственных препаратов, преимущественно в одной таблетке, с учетом функционального состояния почек [27].

Одним из ключевых механизмов снижения сердечно-сосудистого риска у больных СД является лечение ДЛП. Согласно "Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом", целевые цифры ХС ЛНП у пациентов с СД высокого риска развития ССО составляют <1,8 ммоль/л, а у лиц с СД очень высокого риска ССО <1,4 ммоль/л. При наличии перенесенного повторного сосудистого события в течение 2-х лет необходимо стремиться к еще более низким цифрам ХС ЛНП <1,0 ммоль/л [27].

Препаратами первого ряда в лечении ДЛП у больных СД являются ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-Коэнзим А (ГМК-КоА) редуктазы (статины), назначение которых ассоциировано со снижением сердечно-сосудистой смертности и снижением количества сердечно-сосудистых катастроф. Наряду с гиполипидемическим эффектом, статины обладают антигипертензивным эффектом, что было показано в метаанализе Briasoulis A, et al., (2013) [28]. Влияние терапии статинами на уровень АД отмечалось в исследованиях с участием пациентов с АГ и в исследованиях с участием пациентов с СД и гиперхолестеринемией. Так, в группе больных СД и гиперхолестеринемией наблюдался более выраженный антигипертензивный эффект статинов: снижение САД на 6,5 мм рт.ст. (95% доверительный интервал: от -10,93 до -2,08; $p=0,004$) и диастолического АД (ДАД) на 4 мм рт.ст. (95% доверительный интервал: от -6,26 до -1,74; $p=0,0005$) [28]. Крайне важны плейотропные эффекты статинов: улучшение эндотелий-зависимой вазодилатации, повышение

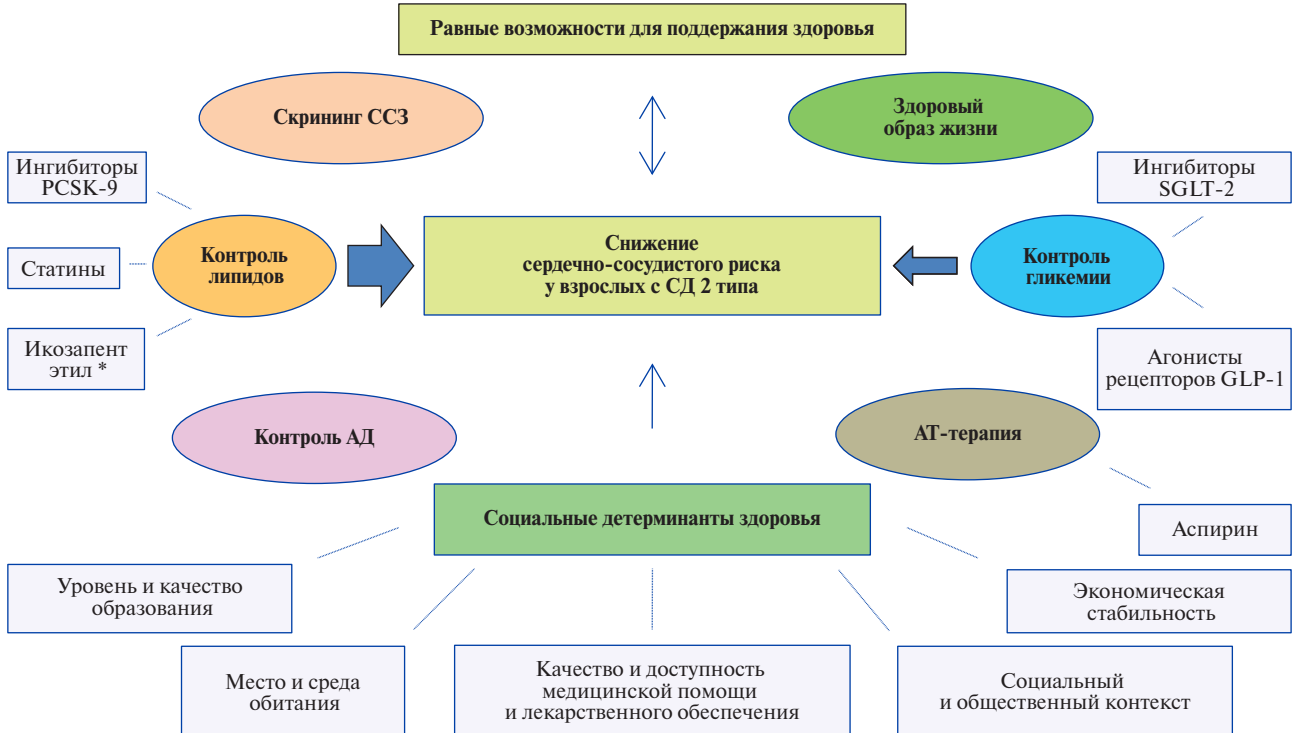


Рис. 1 Комплексное управление факторами риска ССЗ у взрослых с СД 2 типа (адаптировано Joseph JJ, et al, 2022 [34]).

Примечание: PSCK-9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9, SGLT-2 — натрий-глюкозный котранспортер 2 типа, GLP-1 — глюкагоноподобный пептид 1, АД — артериальное давление, АТ-терапия — антитромбоцитарная терапия, Икозапент этил — этиловый эфир эйкозапентаеновой кислоты, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, * — не зарегистрирован в Российской Федерации.

биодоступности NO и снижении уровня эндотелина-1 [29], подавление экспрессии рецепторов AT 1 типа, снижение экспрессии субъединицы NAD(P) H-оксидазы p22phox, и высвобождение свободных радикалов в сосудистой стенке [30]. Статины ингибируют некоторые активируемые AT II внутриклеточные сигнальные системы, замедляют индуцированное гипертонией повреждение сосудов [31], уменьшают жесткость крупных артерий и улучшают системную артериальную растяжимость [32]. Положительный эффект статинов на сосудистую систему проявляется сразу после введения, и не зависит от их гиполипидемического действия [33].

При недостижении целевого уровня ХС ЛНП у лиц с СД очень высокого риска ССО на фоне максимально переносимых доз статинов рекомендована комбинированная терапия статинами с эзетимибом [27].

Американская ассоциация сердца (2022 г.) разработала согласительный документ "Комплексное управление кардиоваскулярным риском у взрослых лиц с СД 2 типа", где наряду с общеизвестными модифицированными факторами риска ССЗ, медикаментозной терапией говорилось о важности социальных детерминант здоровья и равных возможностей для поддержания здоровья в континууме лечения СД и ССЗ (рисунок 1). К социальным детерминантам относятся уровень и качество об-

разования, место и среда обитания, качество и доступность медицинской помощи и лекарственного обеспечения, социальный и общественный контент и экономическая стабильность. Социальные детерминанты и физические показатели здоровья влияют на уровень здоровья не только индивидуума, но и популяции в целом, что является актуальной задачей здравоохранения [34].

Наличие у больного нескольких заболеваний приводит к полипрагмазии, т.е. необходимости приема большого количества лекарственных препаратов. Известно, что по мере роста количества препаратов, приверженность к терапии падает. Согласно данным исследования Ghembaza MA, et al., наличие сопутствующей патологии у больных АГ и количество назначенных препаратов являются двумя факторами, связанными с плохой приверженностью к лечению, только 35,5% имели высокую приверженность к терапии [35].

По результатам метаанализа Abegaz ТМ, et al. (n=12628), в котором изучалась приверженность к антигипертензивной терапии у лиц с АГ с помощью шкалы MMAS-8 (Morisky Medication Adherence Scale-8), 45,2% больных имели низкую приверженность. При сравнении групп с контролируемой и неконтролируемой АГ более низкая приверженность наблюдалась в группе лиц с неконтролируемой АГ — 59.7 vs 83.7%, соответственно [36].

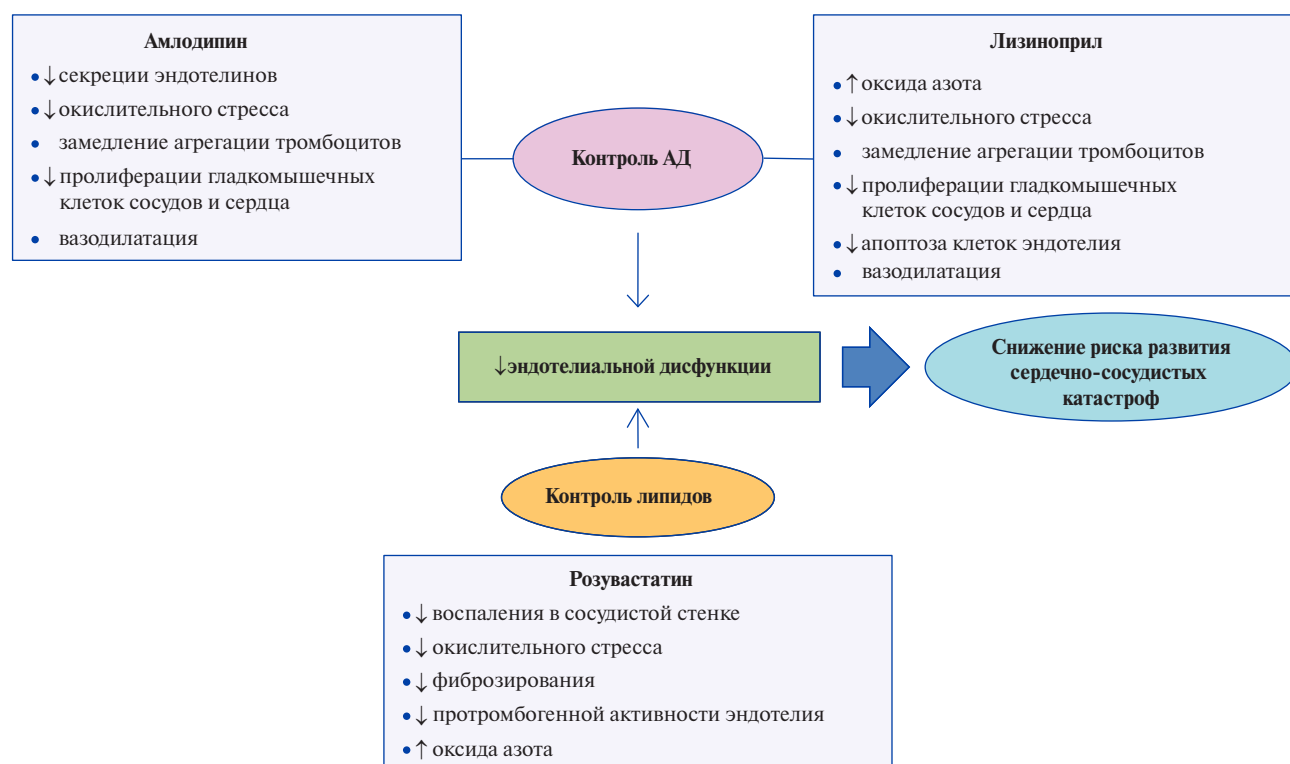


Рис. 2 Механизм ангиопротективного эффекта фиксированной комбинации амлодипин, лизиноприл и розувастатин.
Примечание: АД — артериальное давление.

Существует много факторов, влияющих на приверженность больного к проводимой терапии [37], прием фиксированных комбинаций позволяет уменьшить количество принимаемых лекарственных средств, повысить эффективность проводимой терапии и уменьшить финансовые затраты на лечение.

Преимущества фиксированных комбинаций в лечении АГ и увеличение приверженности было продемонстрировано в рандомизированном клиническом исследовании ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events in Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) у больных АГ ($n=11506$) с высоким риском развития ССО, который определялся наличием ССЗ или болезнями почек. Сравнивалась эффективность 2-х разных фиксированных комбинаций: иАПФ (бенazeприла) с антагонистом кальция (амлодипином) и иАПФ (бенazeприла) с гидрохлортиазидом. На момент включения в исследование 97,2% больных получали антигипертензивную терапию, 74,7% из которых — комбинированную терапию двумя и более препаратами. Контроль АД $<140/90$ мм рт.ст. наблюдался только у 37,3%. Прием фиксированных комбинаций позволил улучшить контроль АД, который достиг 75,4% в группе бенazeприла с амлодипином и 72,4% в группе бенazeприла и гидрохлортиазидом. Отмечалась эффективность комбинации иАПФ и антагониста кальция в снижении риска развития событий первичной конечной точки на 20% и скорости прогрессирования хронической болезни почек. В группе бенazeприла

и амлодипина частота возникновения хронической болезни почек составила 2,0%, а в группе бенazeприла и гидрохлортиазидом — 3,7% [38, 39].

Больным АГ, СД 2 типа и ДЛП наряду с приемом эффективной комбинации иАПФ с антагонистом кальция, необходимо назначение гиполипидемической терапии, направленной на снижение частоты ССЗ и их ССО. Единственной фиксированной комбинацией иАПФ, антагониста кальция и статина в России является комбинация лизиноприла, амлодипина и розувастатина (препарат Эквaмер, "Гедeон Рихтер", Венгрия), которая продемонстрировала свою эффективность в различных исследованиях [40, 41]. Существуют несколько фиксированных комбинаций препарата Эквaмер: лизиноприл 10 и 20 мг, амлодипин 5 и 10 мг, розувастатин 10 и 20 мг.

Каждая молекула, входящая в состав препарата — лизиноприл, амлодипин, розувастатин, обладая антигипертензивным, ангиопротективным и нефропротективным эффектами, потенцирует влияние друг друга, уменьшает проявления эндотелиальной дисфункции² (рисунок 2), приводит к уменьшению риска развития ССО. Разные пути метаболизма компонентов комбинации, обуславливают низкую вероятность лекарственных взаимо-

² https://www.gedeonrichter.com/ru/-/media/sites/ru/russian-products/files/productinstruction_b5972fde-1429-4635-858a-6a8b1d2b9a06.pdf?rev=291b9d738514429e809d9c0f0f3615ae&hash=D4A593815868F86FAC9254BEBA2C8E6B.

действий, что служит дополнительным фактором безопасного использования препарата.

Метаболическая нейтральность фиксированной комбинации лизиноприла, амлодипина и розувастатина была продемонстрирована в исследовании ТРИУМВИРАТ (Снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией с помощью трехкомпонентной комбинации антигипертензивных и липид-снижающих препаратов). Результаты исследования показали высокую антигипертензивную эффективность фиксированной комбинации — 80% больных достигли целевых значений АД. Прием розувастатина в течение 3 мес. значительно улучшил показатели липидного профиля: терапия в дозе 5 мг привела к снижению уровня ХС ЛНП на 32%, в дозе 10 мг — на 38%, 20 мг — на 50%, 40 мг — на 52%. Фиксированная комбинация продемонстрировала хороший профиль безопасности и отсутствие риска возникновения СД, а также значительное снижение риска ССО за короткий период времени [42].

В исследовании Недогоды С. В. и др. (2018) изучались возможности фиксированной комбинации лизиноприла, амлодипина и розувастатина в достижении дополнительной ангиопротекции у пациентов с АГ в возрасте 18–65 лет, получавших ранее двойную антигипертензивную терапию. Перевод на фиксированную комбинацию позволил снизить среднедневные показатели САД на 16,1% и ДАД на 21,8%, средненочные показатели САД на 14,5% и ДАД на 19,1% ($p < 0,05$), и сопровождался достоверным снижением вариабельности АД. Целевой уровень АД $< 140/90$ мм рт.ст. на фоне приема фиксированной комбинации удалось достичь 73,2% лиц с АГ, 23,2% из которых смогли достичь снижения АД $< 130/80$ мм рт.ст. При оценке показателей состояния сосудистой стенки у лиц с АГ после перехода на фиксированную комбинацию лизино-

прила, амлодипина и розувастатина отмечалось достоверное снижение скорости пульсовой волны на 14,7%, индекса аугментации на 14,4% и центрального давления в аорте на 8,1%, что позволило сократить сосудистый возраст на 10,2% ($p < 0,05$).

Терапия препаратом Эквамер сопровождалась улучшением состояния липидного обмена — 71,4% достигли целевых значений ХС ЛНП $< 2,5$ ммоль/л, улучшением состояния углеводного обмена (снижение уровня инсулина на 11,1% и индекса ИР НОМА-IR на 22,9%), а также позитивно влияла на уровень ключевых адипокинов (снижение среднего уровня лептина на 10,7%, повышение уровня адипонектина на 9,9%) и низкоинтенсивное неинфекционное воспаление (снижение уровня высокочувствительного С-реактивного белка на 11,8% ($p < 0,05$) [43].

Заключение

За последние годы стратегия лечения высокого АД претерпела принципиальные изменения. Современные антигипертензивные препараты должны, в первую очередь, снижать риск ССО и смерти от них, эффективно контролировать АД и улучшать состояние органов-мишеней. Применение 3-компонентной фиксированной комбинации лизиноприла, амлодипина и розувастатина у больных АГ и СД в сочетании с ДЛП позволяет эффективно контролировать уровень АД и липидов плазмы крови. Метаболическая нейтральность препарата Эквамер и наличие плеiotропной активности обеспечивают органопротекцию на различных этапах сердечно-сосудистого континуума, что позволяет существенно улучшить прогноз пациентов.

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

Литература/References

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021;398(10304):957-80. doi:10.1016/S0140-6736(21)01330-1.
2. Balanova YuA, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSERF-2 Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(4):450-66. (In Russ.) Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Имаева А. Э. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ-2. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(4):450-66. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466.
3. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes mellitus*. 2021;24(3):204-21. (In Russ.) Дедов И. И., Шестакова М. В., Видулова О. К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинко-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет*. 2021;24(3):204-21. doi:10.14341/DM12759.
4. Guidelines on treatment of patients with arterial hypertension comorbid with metabolic disorders and diabetes mellitus type 2. *Systemic Hypertension*. 2020;17(1):7-45. (In Russ.) РМОАГ. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями и сахарным диабетом 2-го типа. *Системные гипертензии*. 2020;17(1):7-45. doi:10.26442/2075082X.2020.1.200051.
5. Zhernakova YuV, Chazova IE, Oshchepkova EV, et al. The prevalence of diabetes mellitus in population of hypertensive patients according to ESSE RF study results. *Systemic Hypertension*. 2018;15(1):56-62. (In Russ.) Жернакова Ю. В.,

- Чазова И. Е., Ощепкова Е. В. и др. Распространенность сахарного диабета в популяции больных артериальной гипертензией. По данным исследования ЭССЕ-РФ. Системные гипертензии. 2018;15(1):56-62. doi:10.26442/2075-082X.15.1.56-62.
6. Oshchepkova EV, Lazareva NV, Chazova IE. Quality assessment of examination of patients with arterial hypertension in primary health care (according to the Russian arterial hypertension register data). Systemic Hypertension. 2017;14(2):29-34. (In Russ.) Ощепкова Е. В., Лазарева Н. В., Чазова И. Е. Оценка качества обследования больных артериальной гипертензией в первичном звене здравоохранения (по данным российского Регистра артериальной гипертензии). Системные гипертензии. 2017;14(2):29-34. EDN ZRESKF.
7. Haile K, Timerga A. Dyslipidemia and Its Associated Risk Factors Among Adult Type-2 Diabetic Patients at Jimma University Medical Center, Jimma, Southwest Ethiopia. Diabetes Metab Syndr Obes. 2020;13:4589-97. doi:10.2147/DMSO.S283171.
8. Pastromas S, Terzi AB, Tousoulis D, Koulouris S. Postprandial lipemia: an under-recognized atherogenic factor in patients with diabetes mellitus. Int J Cardiol. 2008;126(1):3-12. doi:10.1016/j.ijcard.2007.04.172.
9. Sergienko IV, Ansheles AA, Halimov JuSh, et al. Cardiological aspects of type 2 diabetes. Moskva: Izdatel'stvo "Pero", 2018, p. 68. (In Russ.) Сергиенко И. В., Аншелес А. А., Халимов Ю. Ш. и др. Кардиологические аспекты сахарного диабета 2 типа. Москва: Издательство "Перо", 2018. 68 с. ISBN: 978-5-00122-645-1.
10. Krentz AJ. Lipoprotein abnormalities and their consequences for patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2003;5 Suppl 1:S19-27. doi:10.1046/j.1462-8902.2003.0310.x.
11. Musunuru K. Atherogenic dyslipidemia: cardiovascular risk and dietary intervention. Lipids. 2010;45(10):907-14. doi:10.1007/s11745-010-3408-1.
12. Yang H, Fogo AB, Kon V. Kidneys: key modulators of high-density lipoprotein levels and function. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2016;25(3):174-9. doi:10.1097/MNH.0000000000000217.
13. Figueira MF, Castiglione RC, de Lemos Barbosa CM, et al. Diabetic rats present higher urinary loss of proteins and lower renal expression of megalin, cubilin, CIC-5, and CFTR. Physiol Rep. 2017;5(13):e13335. doi:10.14814/phy2.13335.
14. Sniderman AD, Scantlebury T, Cianflone K. Hypertriglyceridemia с hyperapob: the unappreciated atherogenic dyslipoproteinemia in type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med. 2001;135(6):447-59. doi:10.7326/0003-4819-135-6-200109180-00014.
15. Dhananjayan R, Koundinya KS, Malati T, et al. Endothelial Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus. Indian J Clin Biochem. 2016;31(4):372-9. doi:10.1007/s12291-015-0516-y.
16. Goldberg HJ, Whiteside CI, Fantus IG. The hexosamine pathway regulates the plasminogen activator inhibitor-1 gene promoter and sp1 transcriptional activation through protein kinase C-beta I and -delta. J Biol Chem. 2002;277:33833-41. doi:10.1074/jbc.M112331200.
17. Popyhova EB, Stepanova TV, Lagutina DD, et al. The role of diabetes in the onset and development of endothelial dysfunction. Problems of Endocrinology. 2020;66(1):47-55. (In Russ.) Попыхова Э. Б., Степанова Т. В., Лагутина Д. Д. и др. Роль сахарного диабета в возникновении и развитии эндотелиальной дисфункции. Проблемы Эндокринологии. 2020;66(1):47-55. doi:10.14341/probl12212.
18. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, et al. The vascular endothelium and human diseases. Int J Biol Sci. 2013;9(10):1057-69. doi:10.7150/ijbs.7502.
19. Podzolkov VI. Atrial Hypertension. M.: ООО "Izdatel'stvo "Medicinskoe informacionnoe agentstvo", 2016, p. 424. (In Russ.) В. И. Подзолков. Артериальная гипертензия. М.: ООО "Издательство "Медицинское информационное агентство", 2016. 424 с. ISBN: 978-5-9986-0264-1.
20. Vasina LV, Petrishchev NN, Vlasov TD. Markers of endothelial dysfunction. Regional blood circulation and microcirculation. 2017;16(1):4-15. (In Russ.) Васина Л. В., Петрищев Н. Н., Власов Т. Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2017;16(1):4-15. doi:10.24884/1682-6655-2017-16-1-4-15.
21. Mel'nikova JuS, Makarova TP. Endothelial dysfunction as the key link of chronic diseases pathogenesis. Kazan Medical Journal. 2015;96(4):659-65. (In Russ.) Мельникова Ю. С., Макарова Т. П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. Казанский медицинский журнал. 2015;96(4):659-65. doi:10.17750/KMJ2015-659.
22. Vlasov TD, Nesterovich II, Shimanski DA. Endothelial dysfunction: from the particular to the general. Return to the "Old Paradigm"? Regional hemodynamics and microcirculation. 2019;18(2):19-27. (In Russ.) Власов Т. Д., Нестерович И. И., Шиманский Д. А. Эндотелиальная дисфункция: от частного к общему. Возврат к "старой парадигме"? Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019;18(2):19-27. doi:10.24884/1682-6655-2019-18-2-19-27.
23. Stepanova TV, Ivanov AN, Tereshkina NE, et al. Markers of endothelial dysfunction: pathogenetic role and diagnostic significance. Klinicheskaia laboratornaia diagnostika. 2019;64(1):34-41. (In Russ.) Степанова Т. В., Иванов А. Н., Терешкина Н. Е., и др. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика. 2019;64(1):34-41. doi:10.18821/0869-2084-2018-63-34-41.
24. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2016;387(10022):957-67. doi:10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
25. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 - Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. J Hypertens. 2017;35(5):922-44. doi:10.1097/HJH.0000000000001276.
26. Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
27. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYu, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I. I., Shestakova M. V., Mayorov A. Yu. 10th edition. Diabetes mellitus. 2021;24(1S):1-148. (In Russ.) Дедов И. И., Шестакова М. В., Майоров А. Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. 10-й выпуск. Сахарный диабет. 2021;24(1S):1-148. doi:10.14341/DM12802.
28. Briasoulis A, Agarwal V, Valachis A, et al. Antihypertensive effects of statins: a meta-analysis of prospective controlled studies. J Clin Hypertens (Greenwich). 2013;15(5):310-20. doi:10.1111/jch.12081.
29. Haug C, Schmid-Kotsas A, Zorn U, et al. Endothelin-1 synthesis and endothelin B receptor expression in human coronary artery smooth muscle cells and monocyte-derived macrophages is

- up-regulated by low density lipoproteins. *J Mol Cell Cardiol.* 2001;33(9):1701-12. doi:10.1006/jmcc.2001.1421.
30. Wassmann S, Laufs U, Bäumer AT, et al. HMG-CoA reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension via reduced production of reactive oxygen species. *Hypertension.* 2001;37(6):1450-7. doi:10.1161/01.hyp.37.6.1450.
31. Rupérez M, Rodríguez-Díez R, Blanco-Colio LM, et al. HMG-CoA reductase inhibitors decrease angiotensin II-induced vascular fibrosis: role of RhoA/ROCK and MAPK pathways. *Hypertension.* 2007;50(2):377-83. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.091264.
32. Ferrier KE, Muhlmann MH, Baguet JP, et al. Intensive cholesterol reduction lowers blood pressure and large artery stiffness in isolated systolic hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1020-5. doi:10.1016/s0735-1097(02)01717-5.
33. Antoniadou C, Bakogiannis C, Leeson P, et al. Rapid, direct effects of statin treatment on arterial redox state and nitric oxide bioavailability in human atherosclerosis via tetrahydrobiopterin-mediated endothelial nitric oxide synthase coupling. *Circulation.* 2011;124(3):335-45. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.985150.
34. Joseph JJ, Deedwania P, Acharya T, et al.; American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Clinical Cardiology; and Council on Hypertension. Comprehensive Management of Cardiovascular Risk Factors for Adults With Type 2 Diabetes: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2022;145(9):e722-59. doi:10.1161/CIR.0000000000001040.
35. Ghembaza MA, Senoussaoui Y, Tani MK, et al. Impact of patient knowledge of hypertension complications on adherence to antihypertensive therapy. *Curr Hypertens Rev* 2014;10:41-8. doi:10.2174/157340211001141111160653.
36. Abegaz TM, Shehab A, Gebreyohannes EA, et al. Nonadherence to antihypertensive drugs: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(4):e5641. doi:10.1097/MD.00000000000005641.
37. Podzolkov VI, Bragina AE, Medvedev ID, et al. Compliance to treatment and its role in solving the problem of uncontrolled hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2023;22(4):3547. (In Russ.) Подзолков В.И., Брагина А.Е., Медведев И.Д., и др. Приверженность к лечению и ее роль в решении проблемы неконтролируемой артериальной гипертензии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2023;22(4):3547. doi:10.15829/1728-8800-2023-3547.
38. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2008;359(23):2417-28. doi:10.1056/NEJMoa0806182.
39. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, et al. ACCOMPLISH Trial investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;375(9721):1173-81. doi:10.1016/S0140-6736(09)62100-0.
40. Podzolkov VI, Bragina AE, Osadchii KK. A fixed-dose lisinopril+amlodipine+rosuvastatin combination: prospects for its use in patients with hypertension and concomitant dyslipidemia. *Terapevticheskiy Arkhiv.* 2017;89(12):133-40. (In Russ.) Подзолков В.И., Брагина А.Е., Осадчий К.К. Фиксированная комбинация лизиноприл + амлодипин + розувастатин: перспективы применения у пациентов с артериальной гипертензией и сопутствующей дислипидемией. *Терапевтический архив.* 2017;89(12):133-40. doi:10.17116/terarkh20178912133-140.
41. Podzolkov VI, Tarzimanova AI. Fixed combinations in arterial hypertension treatment: novel opportunities. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;(5):68-73. (In Russ.) Подзолков В.И., Тарзимова А.И. Фиксированные комбинации в лечении артериальной гипертензии: новые возможности. *Российский кардиологический журнал.* 2018;(5):68-73. doi:10.15829/1560-4071-2018-5-68-73.
42. Karpov Yu A. Study TRIUMVIRATE: Reducing the Risk of Cardiovascular Events in Hypertensive Patients Using Triple Combination Antihypertensive and Lipid-Lowering Drugs. *Kardiologiya.* 2015;55(9):10-5. (In Russ.) Карпов Ю.А. Исследование ТРИУМВИРАТ: снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией с помощью трехкомпонентной комбинации антигипертензивных и липидснижающих препаратов. *Кардиология.* 2015;55(9):10-5. doi:10.18565/cardio.2015.9.10-15.
43. Nedogoda SV, Chumachek EV, Ledyeva AA, et al. Optimal organoprotection, control of blood pressure and metabolic disorder with the flexed combination of lisinopril, amlodipine and rosuvastatin in systemic hypertension. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;(4):49-55. (In Russ.) Недогода С.В., Чумачек Е.В., Ледяева А.А. и др. Оптимизация контроля артериального давления, органопротекции и метаболических нарушений с помощью фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин у пациентов с артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал.* 2018;(4):49-55. doi:10.15829/1560-4071-2018-4-49-55.

Половые и гендерные различия в здоровье и болезни. Часть I. Эволюционная

Драпкина О.М., Ким О.Т.

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

Пол влияет на многие аспекты существования человека, в т.ч. и на его здоровье. Продолжительность жизни — один из самых показательных примеров различий между полами. Установлено, что практически во всем мире женщины живут дольше мужчин, но разрыв в продолжительности жизни значительно варьирует от страны к стране. В обзоре обсуждаются эволюционные механизмы, обуславливающие эту разницу и потенциальные стратегии увеличения продолжительности жизни мужчин. Также рассматриваются вероятные процессы, приводящие к специфичной для пола заболеваемости.

Ключевые слова: пол, гендер, продолжительность жизни, эволюция, генетика, половые хромосомы.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 30/06-2023

Рецензия получена 25/07-2023

Принята к публикации 23/08-2023



Для цитирования: Драпкина О.М., Ким О.Т. Половые и гендерные различия в здоровье и болезни. Часть I. Эволюционная. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(8):3657. doi:10.15829/1728-8800-2023-3657. EDN FMHVVK

Sex and gender differences in health and disease. Part I. Evolutionary

Drapkina O. M., Kim O. T.

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

Sex affects many aspects of a person's existence, including health. Life expectancy is one of the most telling examples of differences between the sexes. Almost all over the world, women have been found to live longer than men, but the gap in life expectancy varies considerably from country to country. The review discusses the evolutionary mechanisms behind this difference and potential strategies for increasing male life expectancy. Likely processes leading to sex-specific morbidity are also considered.

Keywords: sex, gender, lifespan, evolution, genetics, sex chromosomes.

Relationships and Activities: none.

Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Kim O. T.* ORCID: 0000-0002-0332-7696.

*Corresponding author:
olgakimt06@gmail.com

Received: 30/06-2023

Revision Received: 25/07-2023

Accepted: 23/08-2023

For citation: Drapkina O. M., Kim O. T. Sex and gender differences in health and disease. Part I. Evolutionary. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(8):3657. doi:10.15829/1728-8800-2023-3657. EDN FMHVVK

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ООН — Организация объединённых наций, ОПЖ — ожидаемая продолжительность жизни, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ПЖ — продолжительность жизни.

Введение

Половые и гендерные различия отмечены как в продолжительности жизни (ПЖ) и заболеваемости, так и в клинической картине болезней, обращении за медицинской помощью и приверженности к лечению. Тем более удивительно, что медицинское сообщество только недавно стало

учитывать пол и гендер как важную переменную на пути к персонализированной медицине [1].

Пол и гендер — неравнозначные понятия. Пол определяется различием набора половых хромосом, специфичной для каждого пола экспрессией генов, локализованных на аутосомах, и особенностями гормонального статуса. Они приводят к очевидным

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: olgakimt06@gmail.com

[Драпкина О.М.* — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Ким О.Т. — м.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-0332-7696].

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Гендерный разрыв в продолжительности жизни наблюдается почти по всем мире. Он обусловлен рядом биологических, психологических и социальных факторов, характерных для каждого пола.

Что добавляют результаты исследования?

- Выводы из большинства гипотез согласуются в том, что повышенная мужская смертность — устойчивое биологическое явление. Однако величина гендерного разрыва может быть сокращена путем увеличения социальной поддержки и минимизации стрессовых воздействий.

Key messages

What is already known about the subject?

- There is a gender gap in life expectancy almost everywhere in the world. It is caused by a number of biological, psychological and social factors specific to each sex.

What might this study add?

- The conclusions from most hypotheses are consistent in that increased male mortality is a persistent biological phenomenon. However, the magnitude of the gender gap can be reduced by increasing social support and minimizing stress.

различиям в размере и составе тела, физиологии и патофизиологии заболеваний. Гендер — это совокупность социально-культурных ролей и моделей поведения. Он определяет набор факторов риска, риск заболеваний, связанных с образом жизни, частоту обращения за медицинской помощью и характер приверженности к лечению. В медицине пол и гендер тесно связаны. С одной стороны, в большинстве случаев пол определяет гендерное поведение. С другой, — гендерные роли могут привести к эпигенетическим модификациям, модулирующим биологический фенотип [2].

Разница в ПЖ мужчин и женщин характерна для большинства стран мира. Особенно большой разрыв отмечается в странах Восточной Европы, где он достигает 10-ти и более лет. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются наиболее важной патологией среди других хронических неинфекционных заболеваний, поэтому понимание причин большей/меньшей ПЖ имеет важное значение для профилактики, последующего лечения и улучшения качества жизни для обоих полов.

В первой части этого обзора мы анализируем основные эволюционные гипотезы, объясняющие различия между полами в ПЖ и заболеваемости.

Методология поиска

Был проведен несистематический поиск в базах данных PubMed и E-library, по ключевым словам: "Sex/gender differences in lifespan", "Sex/gender differences in mortality", "Sex/gender+evolution", "Половые/гендерные различия в ПЖ", "Половые/гендерные различия в смертности", "Пол/гендер+эволюция" во временном промежутке 2010-2023гг. Помимо этого, в обзор были включены фундаментальные публикации более раннего периода. Также анализировались статистические показатели Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Организации объединённых наций (ООН), Росстата, данные проектов Global Burden Disease, The

Human Mortality Database и базы генетической информации.

Результаты

Биологические различия

Фундаментальные различия между полами закладываются с момента зачатия, когда яйцеклетка сливается со сперматозоидом, несущим X- или Y-хромосому. Это ведет к различиям на молекулярном уровне, которые сохраняются на протяжении всей жизни. Кариотип XX определяет развитие по женскому типу, а XY — по мужскому [3].

X-хромосома значительно больше по размеру (156 млн нукл. осн.), несет >1000 генов, кодирующих белок, по сравнению с Y-хромосомой (57 млн нукл. осн.), содержащей около 120 из 20000-22000 генов в геноме человека. На X-хромосоме сосредоточено непропорционально большое количество генов, ответственных за врожденный и адаптивный, в том числе и противоопухолевый, иммунитет, а также нервно-психические функции¹. Y-хромосома несет гены, не имеющие гомологов на X-хромосоме (напр., ген *SRY*, определяющий развитие организма по мужскому типу, члены семейства *DAZ* и *TSPY*) или несущие функциональные различия со своими X-сцепленными гомологами (напр., *XKRX* против *XKRY* или *HSFX1* и *HSFX2* против *HSFY1* и *HSFY2*)¹.

X-хромосома человека содержит 10% всех микроРНК, обнаруженных на сегодняшний день в геноме человека. Они представляют собой некодирующую РНК, регулирующую посттранскрипционную экспрессию генов. Учитывая их регуляторную функцию, предполагается, что нарушения в работе микроРНК задействованы в формировании специфичных для пола фенотипов заболеваний [4].

¹ Atlas of genetics and cytogenetics in oncology and haematology. <https://atlasgeneticsoncology.org/chromosome-explorer/X/genes>.

Для Y-хромосомы характерна высокая мутабельность. Она передается исключительно через сперматозоиды, которые подвергаются множественным клеточным делениям во время гаметогенеза. Каждое деление несет дополнительную вероятность для накопления мутаций. Окислительный стресс, вызванный неблагоприятными факторами окружающей среды, также увеличивает вероятность повреждения ДНК [5].

Вероятно, самое большое различие между полами задается расположенным на Y-хромосоме геном *SRY*, запускающим развитие семенников у мужчин. Последующая выработка тестостерона эпигенетически модифицирует развитие тканей и нервных путей, программируя, таким образом, различия в анатомии, физиологии, нервно-психических функциях и восприимчивости к заболеваниям [6].

Сочетание генетических и гормональных различий достигает кульминации в двух разных биологических системах у мужчин и женщин, что выражается в различиях в предрасположенности к заболеваниям, проявлениях и реакции на лечение [2].

Гендерный разрыв в странах мира

Половые различия в ПЖ — одна из самых устойчивых черт человеческой биологии. Практически во всем мире женщины живут дольше мужчин².

При анализе базы данных смертности The Human Mortality Database³, содержащей наиболее полные демографические данные о населении из 41 страны с различными уровнями экономического развития, можно выделить два ключевых момента. Во-первых, женщины имели большую ПЖ на протяжении всех известных периодов в каждой из стран. Во-вторых, со временем гендерный разрыв постепенно увеличивался: если раньше женщины имели небольшое преимущество в ПЖ, то за последнее столетие оно значительно выросло.

Согласно данным ВОЗ, в 2019г, наименьший гендерный разрыв в ожидаемой ПЖ (ОПЖ) наблюдался в Боливии, Брунее, Бахрейне и Пакистане — в среднем, женщины в этих странах живут на 2 года дольше мужчин. Максимальная разница отмечена в Беларуси (9,9 лет), России (9,8 лет), Украине (9,8 лет) и Эсватини (9,8 лет). В первых 10-ти странах с самой высокой ОПЖ гендерный разрыв составляет от 5,4 (Япония) до 3 лет (Норвегия). Исключением, при котором ОПЖ мужчин выше или равна женской, являются Катар (-1,4 года) и Афганистан (-0,1 года)². Однако стоит отметить расхождения, которые наблюдаются в данных из разных источников (ВОЗ³, Всемирный банк⁴, ООН⁵). Вероятно, это объясняется неполной отчетностью в не-

которых регионах и различиях в страновых стандартах сбора статистических данных.

По данным Росстата, в 2019г⁶ средняя ОПЖ для обоих полов в РФ составляла 73,2 года со значительными вариациями между регионами. Минимальный гендерный разрыв в 2019г наблюдался в субъектах с самой высокой ОПЖ — Северокавказском федеральном округе и городах федерального значения (от 4,75 до 6,94 лет). Наибольшая разница отмечалась в Новгородской области (11,91 лет), Республике Марий Эл (11,89 лет), Курганской области (11,82 лет). В целом, бóльший гендерный разрыв был характерен для субъектов с минимальными по стране показателями ОПЖ.

Анализ статистических данных показывает, что гендерный разрыв существует во всех странах, и, по-видимому, во все известные исторические периоды. Однако разница в его величине между разными странами указывает на то, что она не обусловлена исключительно биологическими факторами и значительно модифицируется влиянием политических, экономических и социальных факторов.

Соотношение полов на протяжении жизни

Соотношение мужчин и женщин в популяции давно интересует демографов и эволюционных биологов. В настоящее время в мире на 100 женщин приходится 101,7 мужчин⁷. Пропорция 1:1 является эволюционно стабильной стратегией и характерна для большинства видов с половым размножением [7]. Но количество лиц мужского и женского пола значительно меняется в разных возрастных категориях.

Соотношение полов при зачатии остается малоизученной областью. В научной литературе часто утверждается, что ориентировано на мужчин. Гораздо меньшее количество исследователей утверждает, что оно является нейтральным или смещено в сторону женского пола. Наиболее полное на сегодняшний день исследование траектории соотношения полов во время внутриутробного периода, показало, что количество зачатых мальчиков и девочек является примерно одинаковым. Однако женская смертность во внутриутробном периоде превышает мужскую, что ведет к большему количеству мальчиков при рождении [8].

Согласно отчету ООН "Мировые демографические перспективы" (2019г) в мире соотношение полов при рождении составляет примерно 105-106

² Life expectancy and Healthy life expectancy. Data by country <https://apps.who.int/gho/data/node.main.688>.

³ <https://www.mortality.org/>.

⁴ <https://data.worldbank.org/indicator/SP.DYN.LE00.IN?end=2020>.

⁵ <https://ourworldindata.org/explorers/population-and-demography?tab=table&facet=none&Metric=Life+expectancy&Sex=Both+sexes&Age+group=At+birth&Projection+Scenario=None>.

⁶ rosstat.gov.ru.

⁷ United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2019). World Population Prospects 2019, Online Edition. Rev. 1. <https://population.un.org/wpp/Download/Standard/Population/>.

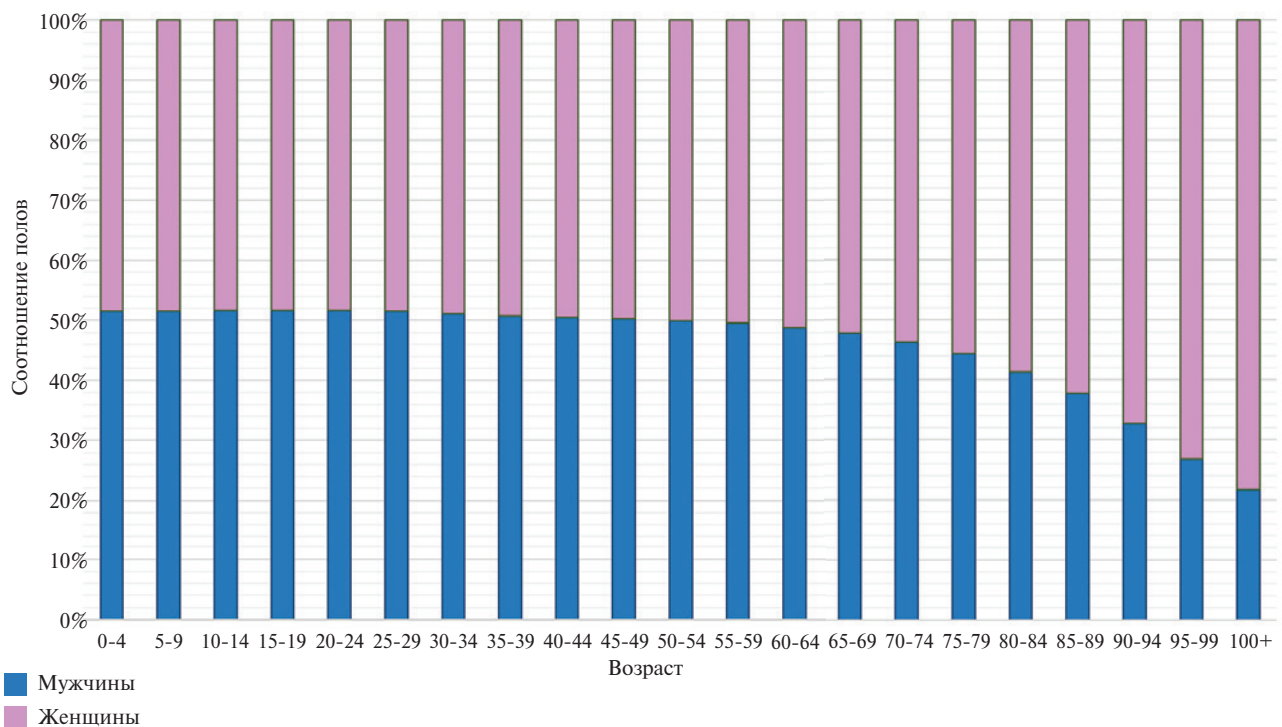


Рис. 1 Соотношение полов в разных возрастных группах (данные World Population Prospects 2019, Online Edition. Rev. 1.).

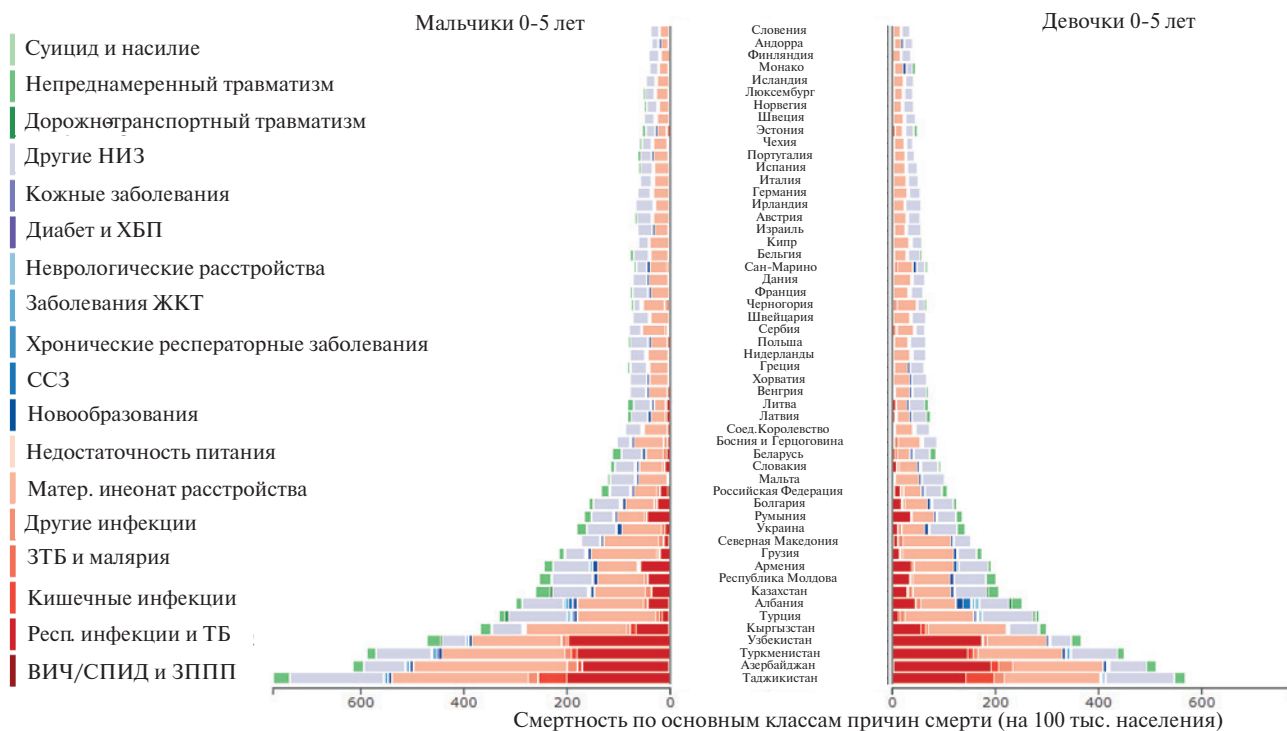


Рис. 2 Причины смерти детского населения в Европейском регионе ВОЗ (2019г).

Примечание: ВИЧ/СПИД – вирус иммунодефицита человека/синдром приобретенного иммунодефицита, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ЗППП – заболевания, передающиеся половым путем, ЗТБ – забытые тропические болезни, ТБ – туберкулез, ХБП – хроническая болезнь почек. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

мальчиков на 100 девочек⁴. Исключение составляют Индия, Китай, Южная Корея, Вьетнам и некоторые страны Северной Африки и Восточной Европы, где эти показатели более асимметричны, чем могло бы происходить естественным путем. По-

добный перекоп может указывать на селективный аборт и инфантицид по признаку пола [9].

С увеличением возраста соотношение полов становится более сбалансированным и в возрасте 50-54 лет составляет примерно 50:50. После этого

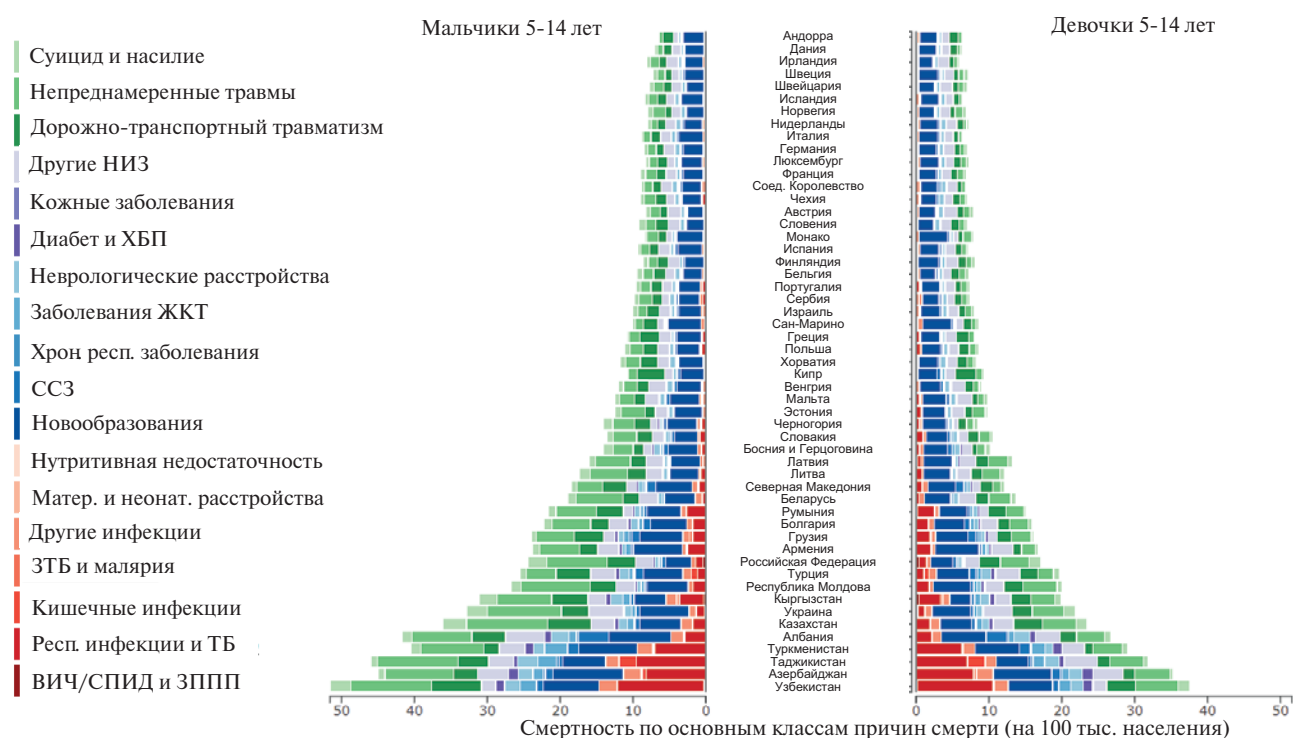


Рис. 3 Причины смерти детей и подростков в Европейском регионе ВОЗ (2019г).

Примечание: ВИЧ/СПИД – вирус иммунодефицита человека/синдром приобретенного иммунодефицита, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ЗППП – заболевания, передающиеся половым путем, ЗТБ – забытые тропические болезни, ТБ – туберкулез, ХБП – хроническая болезнь почек. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

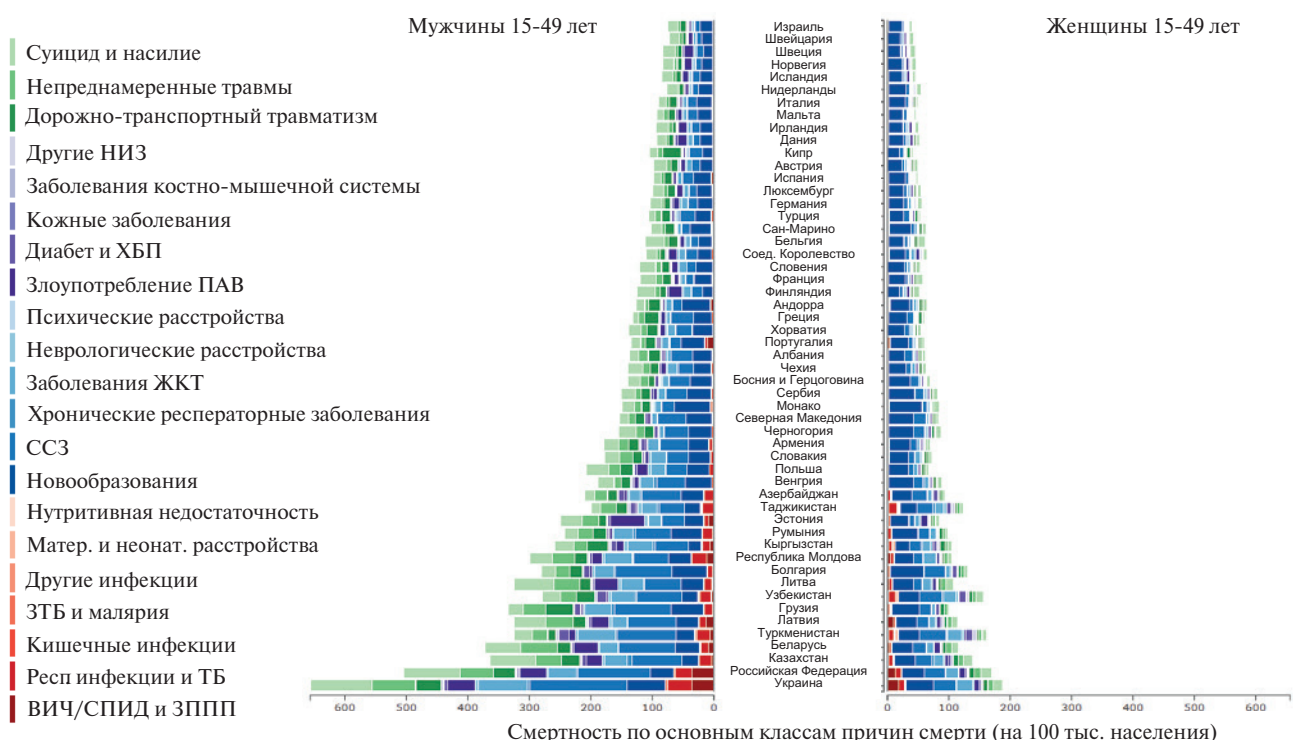


Рис. 4 Причины смерти подросткового и взрослого населения (15-49 лет) в Европейском регионе ВОЗ (2019г).

Примечание: ПАВ – психоактивные вещества, ВИЧ/СПИД – вирус иммунодефицита человека/синдром приобретенного иммунодефицита, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ЗППП – заболевания, передающиеся половым путем, ЗТБ – забытые тропические болезни, ТБ – туберкулез, ХБП – хроническая болезнь почек. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

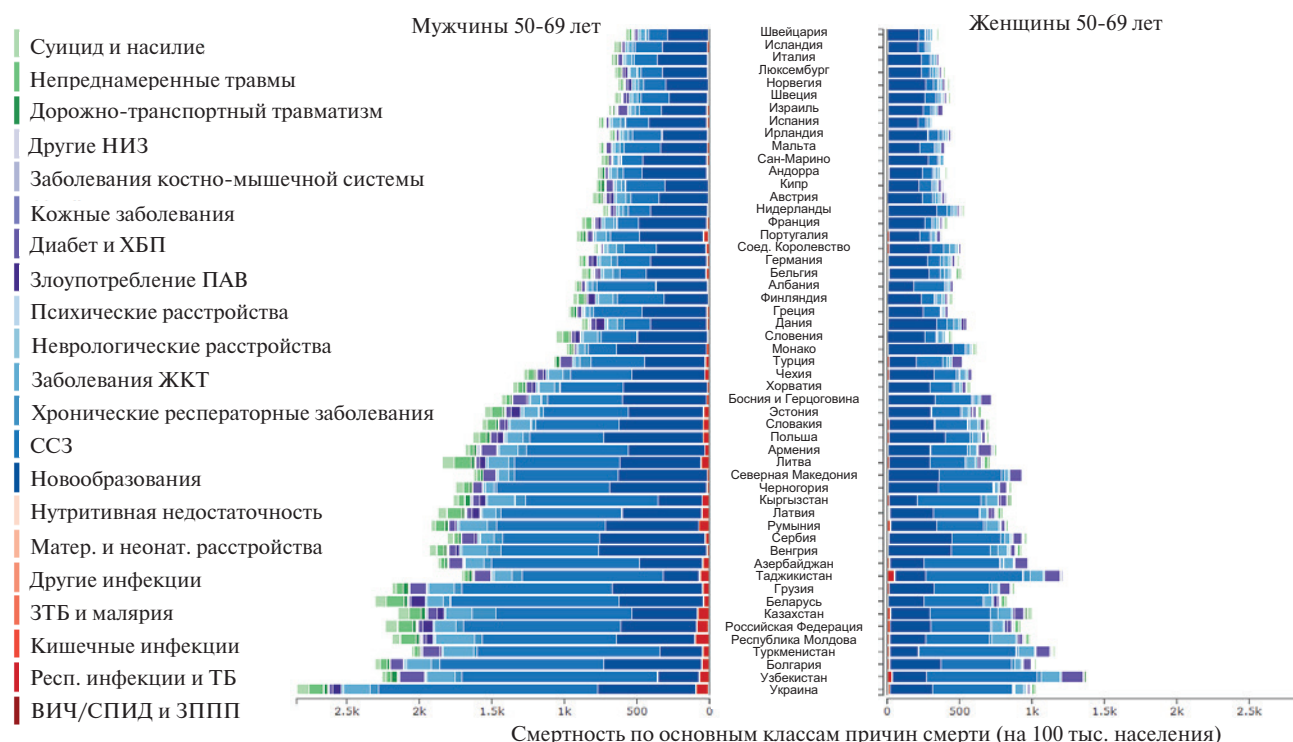


Рис. 5 Причины смерти взрослого населения (50-69 лет) в Европейском регионе ВОЗ (2019г).

Примечание: ПАВ – психоактивные вещества, ВИЧ/СПИД – вирус иммунодефицита человека/синдром приобретенного иммунодефицита, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ЗППП – заболевания, передающиеся половым путем, ЗТБ – забытые тропические болезни, ТБ – туберкулез, ХБП – хроническая болезнь почек. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

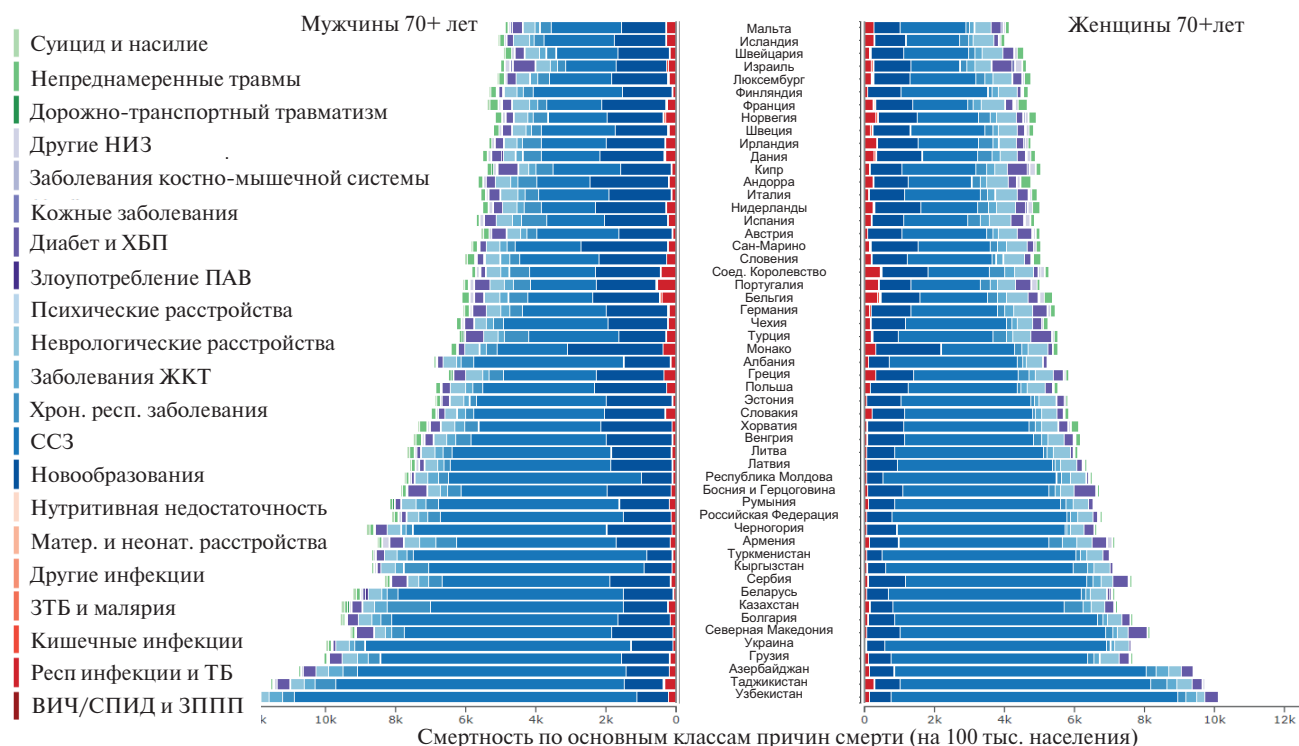


Рис. 6 Причины смерти взрослого населения (70+ лет) в Европейском регионе ВОЗ (2019г).

Примечание: ПАВ – психоактивные вещества, ВИЧ/СПИД – вирус иммунодефицита человека/синдром приобретенного иммунодефицита, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ЗППП – заболевания, передающиеся половым путем, ЗТБ – забытые тропические болезни, ТБ – туберкулез, ХБП – хроническая болезнь почек. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

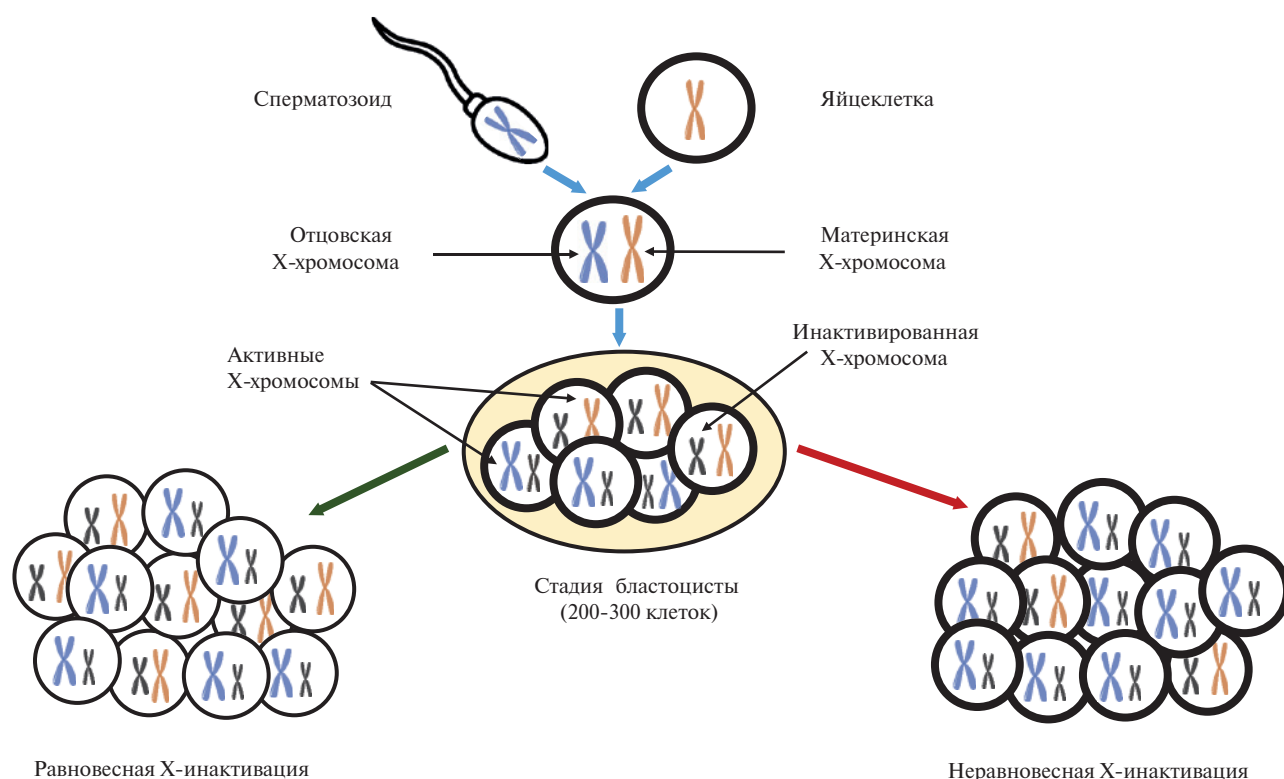


Рис. 7 Схема инактивации X-хромосомы.

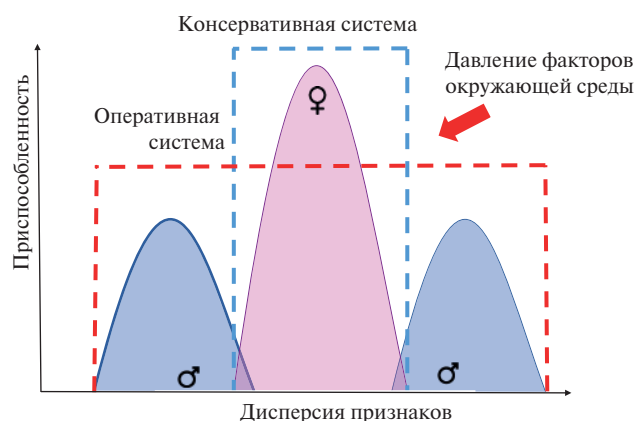


Рис. 8 Схема взаимодействия оперативно-консервативных подсистем.

периода соотношение меняется на противоположное тому, что было в детстве. В возрастной категории 90-94 лет количество женщин превышает мужчин в 2 раза, а после 100 лет — в 4 раза⁴ (рисунок 1).

Подобное изменение соотношения полов происходит из-за повышенной мужской смертности в течение всей жизни. Согласно данным Global Burden Disease (на примере Европейского региона ВОЗ, 2019г) в возрасте до 5-ти лет мужская смертность значительно превышает женскую в категориях "материнские и неонатальные расстройства", "респираторные инфекции и туберкулез", "кишечные инфекции" и "непреднамеренные травмы" (рисунок 2)⁸.

⁸ <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>.

В период с 5 до 14 лет наблюдается повышенная мужская смертность от инфекционных заболеваний, непреднамеренных травм, неоплазий, насилия и самоубийств (рисунок 3).

В возрасте от 15 до 49 лет существенно возрастает мужская смертность от непреднамеренных травм, самоубийств и насилия, неоплазий, заболеваний сердечно-сосудистой и пищеварительной систем (рисунок 4).

В возрасте 50-69 лет основными причинами смерти у обоих полов становятся заболевания сердечно-сосудистой и пищеварительной систем, злокачественные опухоли и диабет со значительным уклоном в сторону мужского пола (рисунок 5).

В возрасте >70 лет сердечно-сосудистые и онкологические заболевания становятся основной причиной смерти у обоих полов, смертность от неврологических расстройств преобладает у женского пола (рисунок 6).

При анализе имеющейся статистической информации можно сделать вывод, что на количество мужчин и степень их дожития влияют различные факторы, зависящие от возраста. Мужчины чаще погибают от внешних причин, заболевания у них чаще и раньше приводят к смертельному исходу, что и ведет к гендерному разрыву. В настоящее время существует несколько гипотез, призванных дать объяснение меньшей продолжительности жизни мужчин, а также некоторым специфичным для пола особенностям заболеваемости.

Гипотеза незащищенной X-хромосомы

Одной из самых популярных версий, объясняющих, почему мужчины живут меньше женщин, является гипотеза незащищенной X-хромосомы. Она основана на трех постулатах эволюционной генетики: а) случайные мутации скорее вредны, чем полезны; б) большинство вредных мутаций имеют низкую частоту; в) вредные мутации обычно частично рецессивны [10]. В этих условиях вторая X-хромосома у самок позволяет корректировать отклонения в работе первой, чего не может произойти у самцов с карิโอотипом 46XY. Классическим примером является X-сцепленное рецессивное наследование, характерное для нарушений цветового зрения (дальтонизм), мышечной дистрофии Дюшенна, гемофилии А и В и ряда других, более редких заболеваний. Оно ведет к фенотипическому проявлению болезни у мужчин и у женщин, гомозиготных по мутантному гену [11]. На самом деле, анализ ПЖ самцов и самок 229 видов животных, от *Homo sapiens* до беспозвоночных, показал, что гомогаметный пол (имеющий две одинаковые половые хромосомы) в среднем живет на 17,6% дольше [12]. Защитная роль 2-ой X-хромосомы была также продемонстрирована в опыте с инбредным (близкородственным) скрещиванием *Drosophila melanogaster*. Инбридинг снижает жизнеспособность потомства за счет повышения вероятности перехода патогенных рецессивных мутаций в гомозиготное состояние. В этом опыте ПЖ самок сократилась в большей степени, чем у самцов, что свидетельствует о нейтрализации защитного эффекта 2-ой X-хромосомы [13]. Исходя из представленных данных, можно сделать вывод, что гендерный разрыв существует не только у людей, но и у многих животных, как в живой природе, так и в условиях эксперимента, следовательно, он в определенной степени обусловлен биологическими причинами.

Неравновесная инактивация X-хромосомы

В начале эмбрионального развития женского организма в клетках происходит инактивация одной из копий X-хромосом. Этот эпигенетический процесс необходим для коррекции разницы в дозировке генов, обусловленной разным количеством X-хромосом. Инактивированная X-хромосома упаковывается в гетерохроматин и становится транскрипционно неактивной. Родительские хромосомы имеют одинаковую вероятность случайной инактивации, что приводит к соотношению примерно 50:50 клеток, экспрессирующих либо отцовскую, либо материнскую X-хромосому. Все потомство этих исходных клеток будет поддерживать инактивацию одной и той же хромосомы, что приводит к фенотипической мозаичности клеток [14]. Однако у человека ~15-30% генов инактивируются неравномерно, что может привести к фенотипическому проявлению X-сцепленных мутаций у женщин или напротив, биллельной экспрессии некоторых генов (рисунок 7).

Накапливаются доказательства того, что неравновесная инактивация X-хромосомы обуславливает меньшую заболеваемость женщин инфекционными и онкологическими заболеваниями. Вместе с тем, тот же механизм может формировать большую их предрасположенность к аутоиммунным и нервно-психическим расстройствам [15, 16]. Вероятно, что неравновесная активация X-хромосомы лежит в основе специфической для каждого пола заболеваемости.

Гипотеза "материнского проклятия"

Мутации митохондриальной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) приводят к нарушению энергетических функций в клетках. При половом размножении митохондриальная ДНК наследуется исключительно от матери, поскольку митохондрии сперматозоидов разрушаются яйцеклеткой после оплодотворения. Если митохондриальные мутации затрагивают оба пола, они не повлияют на жизнеспособность популяции, поскольку будут отсеяны путем естественного отбора. Однако, если мутации губительны для самцов, но полезны, нейтральны или менее вредны для самок, (как например, мутации, уменьшающие подвижность сперматозоидов), они не будут отсеиваться отбором, и начнут накапливаться в мужской популяции. Они не приведут к раннему летальному исходу, но могут снижать ПЖ самцов или их способность к размножению. Такой эффект называют "материнским проклятием" [17, 18]. С ним связывают сохранение мутации, вызывающей наследственную оптическую невропатию Лебера у французских канадцев на протяжении почти 300 лет, а также некоторые формы мужского бесплодия [19, 20]. Хотя этот эффект выявлен для небольшого количества заболеваний, вероятно, что он может вносить определенный вклад в меньшую ПЖ мужчин.

"Токсичная" Y-хромосома

Под этим термином объединены гипотезы, предполагающие, что Y-хромосома или отдельные продукты деятельности генов, расположенных на ней (половые гормоны), отрицательно влияют на здоровье мужчин.

Накапливаются свидетельства о том, что половые гормоны, прямо или опосредованно, модулируют ПЖ. Ветеринары и фермеры давно отметили, что кастрация увеличивает ПЖ лабораторных грызунов, овец, собак и кошек. Кроме того, у кастрированных баранов отмечалось замедление эпигенетического возраста, в среднем, на 3,1 месяца по сравнению с интактными самцами (ПЖ овец 10-12 лет) [21].

Схожие результаты были обнаружены у человека. ПЖ стерилизованных мужчин, находящихся в психиатрических учреждениях, была выше, чем у интактных пациентов (70,7 vs 64,7 лет) [21]. Чем раньше было проведено вмешательство, тем сильнее был выражен эффект продления жизни [22]. ПЖ евнухов, живших при императорском дворе

династии Чосон (XIV-XX веков н.э.) на 15-20 лет превышала ПЖ интактных мужчин с аналогичным социально-экономическим статусом [23], хотя этого не отмечалось среди оперных певцов-кастратов XV-XIX веков [21].

Существуют гипотезы, что высокий уровень тестостерона увеличивает репродуктивный успех мужчин за счет повышения внутривидовой агрессивности самцов и конкурентоспособности в борьбе за обладание самкой, но отрицательно влияет на ПЖ за счет иммуносупрессивного эффекта. Негативная роль тестостерона в отношении отдельных иммунных функций может быть связана с его ролью в обеспечении перераспределения пластических и энергетических ресурсов между иммунной и генеративной системами. Таким образом опосредуется дорогостоящий эволюционный компромисс выживание/репродукция [24-26].

В то же время в других исследованиях отмечена противоречивая связь низкого уровня тестостерона и роста смертности от ССЗ и от всех причин [27, 28]. Возможное объяснение этого противоречия состоит в том, что наличие факторов риска ССЗ (ожирение, метаболический синдром, курение и т.д.) само по себе может снижать уровень тестостерона [25, 29, 30].

Появляются данные, что не только продукты отдельных генов (половые гормоны), но и морфология самой Y-хромосомы может отрицательно влиять на ПЖ ее носителей. Y-хромосома почти полностью состоит из транспозонов — мобильных участков ДНК. Они не несут в себе информацию об аминокислотных последовательностях белков, но способны передвигаться и размножаться в пределах генома, вызывая хромосомные aberrации. Установлено, что с возрастом активность транспозонов растет, что увеличивает мутационную нагрузку на геном, и, возможно, способствует более быстрому старению самцов [31].

Вышеперечисленные механистические гипотезы предполагают, что повышенная мужская смертность — явление общебиологическое и неотвратимое. Однако остается вопрос, почему существуют такие значительные различия между странами и даже отдельными регионами.

Гипотеза бабушки

Гипотеза бабушки была выдвинута для объяснения, почему самки человека, в отличие от большинства других видов, живут еще несколько десятилетий после окончания репродуктивного периода. По этой гипотезе, в определенный момент жизни, женщине становится выгоднее не рожать самой, а перенаправить силы на заботу о внуках. Помощь своим детям обеспечивала большую выживаемость внуков, увеличивая шансы на сохранение и дальнейшую передачу генов. Таким образом, естественный отбор благоприятствовал бабушкам, живущим долгой и полноценной жизнью по завершении репродуктивного возраста [32].

В исследовании, включившем почти 6000 детей и >1000 их бабушек, наличие бабушки по материнской линии увеличивало шансы на рождение большего количества и выживание детей от 2 до 7 лет. Этот благотворный эффект был ярко выражен для семей, которые жили вместе или рядом с бабушками. Чем дальше жила бабушка, тем меньше ощущалось ее "жизнеспасающее" влияние. Оптимальным возрастом для становления бабушкой был период от 50 до 75 лет, более старший возраст, напротив, ассоциировался с меньшей выживаемостью внуков, поскольку бабушки с более слабым здоровьем "оттягивали" на себя часть ресурсов семьи. Примечательно, что наличие бабушек по отцовской линии, напротив, снижало шансы на выживание внуков. Авторы связывают это явление с более старшим возрастом бабушек по отцовской линии, поскольку мужчины традиционно женились на женщинах младше себя [33]. В то же время, это может объясняться эффектом неопределенности отцовства и родственного отбора. Иными словами, бабушки со стороны матери больше уверены в родстве со своими внуками, что увеличивало вероятность инвестиций в них [34]. Математическое моделирование жизненного цикла обезьяноподобного предка с поправкой на наличие бабушек показало, что наличие 1% бабушек за 60-80 тыс. лет увеличило бы ПЖ в популяции почти в 2 раза [35].

Экстраполяция гипотезы бабушки на мужчин предполагает, что забота о потомстве — эволюционно выгодная стратегия для продления жизни. При исследовании "Голубых зон" (регионов с самой высокой концентрацией долгожителей) было выявлено несколько общих закономерностей, среди которых семейные узы были одним из самых важных факторов долгой жизни [36]. Отмечено, что между количеством детей и риском смерти родителей от всех причин имеется нелинейная, J-образная кривая связи, где риск был минимальным при наличии 3-4 детей, и повышался как при бездетности, так и при наличии ≥5 детей [37]. Защитный эффект родительства касался не только женщин, но и мужчин, причем как биологических, так и приемных родителей [38].

Это свидетельствует о том, что физиологические процессы, связанные с деторождением, только частично объясняют связь между рождением детей и риском смерти. Наличие семьи и детей может снизить стремление мужчины к рискованному поведению, мотивировать к здоровому образу жизни, повысить физическую и умственную активность, а в более старшем возрасте — обеспечить поддержку, и как следствие — увеличить ПЖ.

Эволюционная теория пола В. А. Геодакяна

Существование полового размножения уже долгое время представляет загадку для ученых. Во-первых, оно обеспечивает меньшее количество потомков по сравнению с бесполом спосо-

Таблица 1

Свойства оперативной и консервативных систем

Оперативная система (эволюционный авангард, мужской пол)	Консервативная система (эволюционный арьергард, женский пол)
Меньший родительский вклад	Большой родительский вклад
Сильная связь с окружающей средой и большая чувствительность к ее изменениям	Меньшая чувствительность к изменениям окружающей среды
Генотипическая адаптация	Фенотипическая адаптация
Большая частота мутаций	Меньшая частота мутаций
Большая изменчивость	Меньшая изменчивость
Активное поисковое (рискованное) поведение	Осторожное поведение
Избыточность, подвижность и малый размер мужских гамет	Стационарность и крупный размер гамет
Сохранение репродуктивной способности на протяжении всей жизни	Репродуктивная способность ограничена
Меньшая ценность для популяции	Большая ценность для популяции

бом. Во-вторых, при половом размножении каждый родитель передает потомку только половину своих генов, а при бесполом — все свои гены. В-третьих, половой способ требует затрат энергии, времени и сил для поиска подходящего партнера. В-четвертых, у многих животных он ограничен наиболее благоприятным временем года. Тем не менее, половое размножение в настоящее время является почти универсальным методом размножения эукариот [39]. Закономерно возникает вопрос — какие эволюционные преимущества он несет?

Отмечено, что половой способ размножения характерен для сред со значительной изменчивостью условий и популяций с большой плотностью, в которых поиск партнера требует меньше затрат. Существующее множество гипотез (Фишера-Мюллера, Красной Королевы и др.) сводится к преимуществам комбинирования генов — обеспечению генетического разнообразия, нейтрализации вредных мутаций и снижению инбредной депрессии [40].

Однако помимо вышеперечисленных двух способов, существует гермафродитное размножение, которое обеспечивает большее генетическое разнообразие и количество потомства даже в условиях низкой плотности популяции. Такой способ характерен для многих видов растений (в этом случае используется термин "двудомность"), среди животных встречается у беспозвоночных и рыб. Горизонтальный перенос генов также может обеспечить рекомбинацию, отбраковывающую вредные мутации и накапливающую полезные признаки [40]. В то же время, по мере повышения уровня организации живого прослеживается тенденция перехода от бесполого к гермафродитному способу размножения, а от гермафродитного — к половому [41]. Важность перехода от бесполого способа к гермафродитному вполне объяснима, от гермафродитного к половому — не совсем.

Эволюционная теория пола была предложена советским физиком и генетиком В.А. Геодакьяном для объяснения, почему при всех его недостатках,

половое размножение так широко распространено в природе. Согласно этой гипотезе, поскольку эволюция происходит методом проб и ошибок, выгоднее отрабатывать ее не на целой системе, а на части. Для этого можно разделить систему на две взаимодействующие, асинхронно функционирующие подсистемы, так, чтобы одна из них, "экспериментальная", начинала и заканчивала процесс адаптации раньше второй, более ценной для популяции. Оперативная (мужская) система первой вступает в контакт с окружающей средой, в ней отрабатываются новые признаки (мутации, навыки, профессии и т.д.). Чем более изменчива окружающая среда, тем больше дисперсия признаков в оперативной среде. Позже, в случае адаптивного преимущества, признак закрепляется в консервативной (женской) популяции. Признаки каждой из систем определяются уровнем ее родительского вклада (затрат времени, энергии и других ресурсов, направленных на рост и развитие потомства) (таблица 1).

Сочетание двух сопряженных подсистем с оперативно-консервативной специализацией повышает общую устойчивость популяции (рисунок 8).

Таким образом, раздельнополость — это не лучший способ размножения, но лучший способ эволюции, в которой мужчинам одновременно отводится роль двигателей и "подопытных кроликов". С этой точки зрения большой гендерный разрыв — результат высокой нестабильности окружающей среды. Повышенная смертность представляет собой цену, которую мужской пол платит за новую экологическую информацию. Половой диморфизм служит вектором эволюции: если какой-либо признак чаще встречается у мужчин, он находится в начале развития, если у женщин — на продвинутой стадии [42].

Теория имеет предсказательный и объяснительный потенциал во многих областях естественных наук. Например, она утверждает, что все новые болезни, связанные с изменением факторов среды, должны чаще встречаться у самцов. Дей-

ствительно, хронические неинфекционные заболевания, называемые также болезнями цивилизации и их основные факторы риска, в настоящее время больше распространены среди мужчин [43]. Более тесная связь с окружающей средой, и, как следствие — большая изменчивость, объясняет более высокую частоту врожденных пороков развития у мальчиков [44], почему большинство мутаций потомство получает от отцов [45], и даже почему мужчины гораздо чаще становятся номинантами премии Дарвина (обратная сторона активного, поискового поведения) [46].

Заключение

В этой части обзора рассмотрены основные эволюционные гипотезы, объясняющие различия в здоровье и ПЖ мужчин и женщин. В большинстве своем они сводятся к тому, что меньшая ПЖ мужчин — характерное и универсальное для многих видов явление. Выводы из гипотез "токсичной" Y-хромосомы

указывают, что снижение уровня тестостерона, особенно до наступления пубертата, может увеличить ПЖ. Однако этот способ вряд ли можно считать приемлемым для большинства мужчин.

Несмотря на то, что меньшая ПЖ мужчин отчасти обусловлена биологическими причинами, вероятно, ее можно увеличить с помощью социальных изменений. Гипотеза бабушки демонстрирует путь к росту ПЖ в виде семьи и заботы о потомстве, поскольку это увеличивает шансы на жизнеспособность вида в будущем. И наконец, эволюционная теория пола говорит, о том, что стабильность окружающей среды (т.е. минимизация социальных, политических, межличностных потрясений) может увеличить ПЖ мужчин, что также сочетается с выводами из предыдущей гипотезы.

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

Литература/References

1. Baggio G, Corsini A, Floreani A, et al. Gender medicine: a task for the third millennium. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51(4):713-27. doi:10.1515/ccm-2012-0849.
2. Mauvais-Jarvis F, Bairey Merz N, Barnes PJ, et al. Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine. *Lancet*. 2020;396(10250):565-82. doi:10.1016/S0140-6736(20)31561-0.
3. Khalyavkin AV. Sexual dimorphism of karyotype and trigonosome hypothesis of sex determination. *Cell and Tissue Biology*. 2018;60(11):903-5. (In Russ.) Халыякин А. В. Половой диморфизм кариотипа и трехгономная гипотеза детерминации пола. *Цитология*. 2018;60(11):903-5. doi:10.1134/S0041377118110081.
4. Di Palo A, Siniscalchi C, Salerno M, et al. What microRNAs could tell us about the human X chromosome. *Cell Mol Life Sci*. 2020;77(20):4069-80. doi:10.1007/s00018-020-03526-7.
5. Graves JA. Sex chromosome specialization and degeneration in mammals. *Cell*. 2006;124(5):901-14. doi:10.1016/j.cell.2006.02.024.
6. Kozhukhar VG. SRY and SOX9: the main genetic factors of mammalian sex determination. *Cell and Tissue Biology*. 2012. 54(5):390-404. (In Russ.) Кожухарь, В. Г. SRY и SOX9 — главные факторы генетической детерминации пола у млекопитающих. *Цитология*. 2012;54(5):390-404. EDN OXQASD.
7. Shyu E, Caswell H. A demographic model for sex ratio evolution and the effects of sex-biased offspring costs. *Ecol Evol*. 2016;6(5):1470-92. doi:10.1002/ece3.1902.
8. Orzack SH, Stubblefield JW, Akmaev VR, et al. The human sex ratio from conception to birth. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112(16):E2102-11. doi:10.1073/pnas.1416546112.
9. Chao F, Gerland P, Cook AR, et al. Systematic assessment of the sex ratio at birth for all countries and estimation of national imbalances and regional reference levels. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019;116(19):9303-11. doi:10.1073/pnas.1812593116.
10. Connallon T, Beasley IJ, McDonough Y, et al. How much does the unguarded X contribute to sex differences in life span? *Evol Lett*. 2022;6(4):319-29. doi:10.1002/evl3.292.
11. Migeon BR. X-linked diseases: susceptible females. *Genet Med*. 2020;22(7):1156-74. doi:10.1038/s41436-020-0779-4.
12. Xirocostas ZA, Everingham SE, Moles AT. The sex with the reduced sex chromosome dies earlier: a comparison across the tree of life. *Biol Lett*. 2020;16(3):20190867. doi:10.1098/rsbl.2019.0867.
13. Carazo P, Green J, Sepil I, et al. Inbreeding removes sex differences in lifespan in a population of *Drosophila melanogaster*. *Biol Lett*. 2016;12(6):20160337. doi:10.1098/rsbl.2016.0337.
14. Shevchenko A. The phenomenon of X chromosome inactivation and human diseases. *Genes & Cells*. 2016;11(2):61-9. (In Russ.) Шевченко А. Феномен инактивации X-хромосомы и заболевания человека. *Гены и Клетки*. 2016;11(2):61-9. doi:10.23868/gc120579.
15. Posyneck BJ, Brown CJ. Escape From X-Chromosome Inactivation: An Evolutionary Perspective. *Front Cell Dev Biol*. 2019;7:241. doi:10.3389/fcell.2019.00241.
16. Dunford A, Weinstock DM, Savova V, et al. Tumor-suppressor genes that escape from X-inactivation contribute to cancer sex bias. *Nat Genet*. 2017;49(1):10-6. doi:10.1038/ng.3726.
17. Dowling DK, Adrian RE. Challenges and Prospects for Testing the Mother's Curse Hypothesis. *Integr Comp Biol*. 2019;59(4):875-89. doi:10.1093/icb/icz110.
18. Popkov VA, Plotnikov EY, Silachev DN, et al. Diseases and aging: gender matters. *Biochemistry (Moscow)*. 2015;80(12):1560-70. (In Russ.) Попков В. А., Плотников Е. Ю., Силачев Д. Н. и др. Болезни и старение: влияние пола. *Биохимия*. 2015;80(12):1560-70. EDN VBTQIJ.
19. 'The mother's curse' that endured for centuries. *Nature*. 2017;548(7669):502. doi:10.1038/d41586-017-02854-2.
20. Vertika S, Singh KK, Rajender S. Mitochondria, spermatogenesis, and male infertility — An update. *Mitochondrion*. 2020;54:26-40. doi:10.1016/j.mito.2020.06.003.
21. Sugrue VJ, Zoller JA, Narayan P, et al. Castration delays epigenetic aging and feminizes DNA methylation at androgen-regulated loci. *Elife*. 2021;10:e64932. doi:10.7554/eLife.64932.
22. Hamilton JB, Mestler GE. Mortality and survival: comparison of eunuchs with intact men and women in a mentally retarded population. *J Gerontol*. 1969;24(4):395-411. doi:10.1093/geronj/24.4.395.
23. Min KJ, Lee CK, Park HN. The lifespan of Korean eunuchs. *Curr Biol*. 2012;22(18):R792-3. doi:10.1016/j.cub.2012.06.036.

24. Rogovin KA, Vasilieva NYu. Secondary sexual characters, immunity, and female mate choice: immunocompetence handicap hypothesis for today. *Biology Bulletin Reviews* 2021;82(2):83-111. (In Russ.) Роговин К.А., Васильева Н.Ю. Вторичные половые признаки, иммунитет и выбор полового партнера самкой. Гипотеза “иммунного гандикапа” сегодня. Журнал общей биологии. 2021;82(2):83-111. doi:10.31857/S0044459621020056.
25. Schooling CM, Zhao JV. Investigating the association of testosterone with survival in men and women using a Mendelian randomization study in the UK Biobank. *Sci Rep*. 2021;11(1):14039. doi:10.1038/s41598-021-93360-z.
26. Kulikov AV, Arkhipova LV. Testosterone and life span or why women live longer than men. A hypothesis. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 16. Biologiya*. 2021;76(3):163-8. (In Russ.) Куликов А.В., Архипова Л.В. Тестостерон и продолжительность жизни, или почему женщины живут дольше мужчин. Гипотеза. Вестник Московского университета. Серия 16. Биология. 2021;76(3):163-8.
27. Araujo AB, Dixon JM, Suarez EA, et al. Clinical review: Endogenous testosterone and mortality in men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(10):3007-19. doi:10.1210/jc.2011-1137.
28. Corona G, Rastrelli G, Monami M, et al. Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: a meta-analytic study. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(5):687-701. doi:10.1530/EJE-11-0447.
29. Serezhina EK, Obrezan AG. The effect of sex and age hormonal changes on the development of heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(6):3710. (In Russ.) Сережина Е.К., Обрезан А.Г. Влияние половозрастных гормональных изменений на формирование и развитие сердечной недостаточности. Российский кардиологический журнал. 2020;25(6):3710. doi:10.15829/1560-4071-2020-3710.
30. Volkova NI, Safronenko AV, Gantsgorn EV, Degtyareva Yu S. Clinical and pharmacological basis of the use of testosterone drugs for hormonal replacement therapy for hypogonadism in men. *Obesity and metabolism*. 2022;19(2):233-41. (In Russ.) Волкова Н.И., Сафроненко А.В., Ганцгорн Е.В., Дегтярева Ю.С. Клинико-фармакологические основы применения лекарственных препаратов тестостерона для заместительной гормональной терапии при гипогонадизме у мужчин. Ожирение и метаболизм. 2022;19(2):233-41. doi:10.14341/omet12850.
31. Wei KH, Gibilisco L, Bachtrog D. Epigenetic conflict on a degenerating Y chromosome increases mutational burden in *Drosophila* males. *Nat Commun*. 2020;11(1):5537. doi:10.1038/s41467-020-19134-9.
32. Riem MME, Bakermans-Kranenburg MJ, Cima M, et al. Grandparental Support and Maternal Postpartum Mental Health: A Review and Meta-Analysis. *Hum Nat*. 2023;34(1):25-45. doi:10.1007/s12110-023-09440-8.
33. Chapman SN, Pettay JE, Lummaa V, Lahdenperä M. Limits to Fitness Benefits of Prolonged Post-reproductive Lifespan in Women. *Curr Biol*. 2019;29(4):645-50.e3. doi:10.1016/j.cub.2018.12.052.
34. Daly M, Perry G. Matrilateral Bias in Human Grandmothering. *Front Sociol*. 2017;2(11). doi:10.3389/fsoc.2017.00011.
35. Kim PS, Coxworth JE, Hawkes K. Increased longevity evolves from grandmothering. *Proc Biol Sci*. 2012;279(1749):4880-4. doi:10.1098/rspb.2012.1751.
36. Buettner D, Skemp S. Blue Zones: Lessons From the World's Longest Lived. *Am J Lifestyle Med*. 2016;10(5):318-21. doi:10.1177/1559827616637066.
37. Barclay K, Kolk M. Parity and Mortality: An Examination of Different Explanatory Mechanisms Using Data on Biological and Adoptive Parents. *Eur J Popul*. 2018;35(1):63-85. doi:10.1007/s10680-018-9469-1.
38. Högnäs RS, Roelfs DJ, Shor E, et al. J-Curve? A Meta-Analysis and Meta-Regression of Parity and Parental Mortality. *Popul Res Policy Rev*. 2017;36:273-308. doi:10.1007/s11113-016-9421-1.
39. Markov AV. Horizontal gene transfer as a possible evolutionary predecessor of sexual reproduction. *Paleontological Journal*. 2014;48(3):219-33. (In Russ.) Марков, А.В. Горизонтальный перенос генов — возможный эволюционный предшественник полового размножения? Палеонтологический журнал. 2014;48(3):219-33. doi:10.7868/S0031031X14030143.
40. Libertini G. Sex and Aging: A Comparison between Two Phenotypic Phenomena. *Biochemistry (Mosc)*. 2017;82(12):1435-55. doi:10.1134/S0006297917120045.
41. Sasson DA, Ryan JF. A reconstruction of sexual modes throughout animal evolution. *BMC Evol Biol*. 2017;17(1):242. doi:10.1186/s12862-017-1071-3.
42. Geodakyan SV. Two genders. What for and why? The evolutionary theory of sex by V. A. Geodakyan. Moscow, 2012. p. 250 (In Russ.) Геодакян С.В. Два пола. Зачем и почему? Эволюционная теория пола В.А. Геодакяна. Москва, 2012. 250 с. ISBN: 978-0-9856620-0-4 (электронное издание).
43. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1223-49. doi:10.1016/S0140-6736(20)30752-2.
44. Lary JM, Paulozzi LJ. Sex differences in the prevalence of human birth defects: a population-based study. *Teratology*. 2001;64(5):237-51. doi:10.1002/tera.1070.
45. Francioli LC, Polak PP, Koren A, et al. Genome-wide patterns and properties of de novo mutations in humans. *Nat Genet*. 2015;47(7):822-6. doi:10.1038/ng.3292.
46. Lendrem BA, Lendrem DW, Gray A, et al. The Darwin Awards: sex differences in idiotic behaviour. *BMJ*. 2014;349:g7094. doi:10.1136/bmj.g7094.

Пищевое поведение: нарушения и способы их оценки

Елиашевич С. О.¹, Нуньес Араухо Д. Д.², Драпкина О. М.¹

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ²ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва, Россия

В медицине — и психологии изучение поведенческих реакций человека в ответ на различные стимулы насчитывает >100 лет. Пищевое поведение является особой формой взаимодействия индивидуума с едой, включая комплекс безусловных рефлексов и осознанных решений, который определяет количество и состав съеденной пищи в различных условиях. Авторами был предпринят анализ современных данных в отношении классификации нарушений и расстройств пищевого поведения, а также известных методов диагностической оценки.

Ключевые слова: пищевое поведение, нарушение пищевого поведения, опросник Стункарда, Голландский опросник пищевого поведения.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 04/07-2023

Рецензия получена 19/07-2023

Принята к публикации 26/07-2023



Для цитирования: Елиашевич С. О., Нуньес Араухо Д. Д., Драпкина О. М. Пищевое поведение: нарушения и способы их оценки. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(8):3663. doi:10.15829/1728-8800-2023-3663. EDN EGWALC

Eating behavior: disorders and how to assess them

Eliashevich S. O.¹, Nuñez Araujo D. D.², Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

In medicine and psychology, the study of human behavioral responses to various stimuli has more than 100 years. Eating behavior is a special form of interaction between an individual and food, including a complex of unconditioned reflexes and conscious decisions that determines the amount and composition of food eaten under various conditions. The authors undertook an analysis of current data regarding the classification of eating disorders, as well as known methods of diagnostic evaluation.

Keywords: eating behavior, eating disorder, three factor eating questionnaire, Dutch eating behavior questionnaire.

Relationships and Activities: none.

Eliashevich S. O.* ORCID: 0000-0003-0143-0849, Nuñez Araujo D. D. ORCID: 0000-0002-8346-9300, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
elsolof@yandex.ru

Received: 04/07-2023

Revision Received: 19/07-2023

Accepted: 26/07-2023

For citation: Eliashevich S. O., Nuñez Araujo D. D., Drapkina O. M. Eating behavior: disorders and how to assess them. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(8):3663. doi:10.15829/1728-8800-2023-3663. EDN EGWALC

МТ — масса тела, НПП — нарушения пищевого поведения, РПП — расстройства пищевого поведения, СД — сахарный диабет, DSM-V — Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders V (Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам, пятое издание).

Введение

Питание играет важную роль в поддержании гомеостаза и обеспечении нормального функционирования органов и систем организма человека. Еже-

дневно мы принимаем решения: что, когда и в каком количестве употреблять в пищу. В медицине проблема питания имеет первостепенное значение, поскольку напрямую влияет на здоровье индивидуума

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

[Елиашевич С. О. — врач-диетолог, руководитель лаборатории изучения и коррекции пищевого поведения, ORCID: 0000-0003-0143-0849, Нуньес Араухо Д. Д. — студент IV курса лечебного факультета Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-8346-9300, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, руководитель отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Приверженность к запланированному рациональному питанию в долгосрочной перспективе >12 мес. очень низкая.
- Нарушения и расстройства пищевого поведения являются скрытой причиной избыточного накопления жировой массы.
- Без учета фактора измененного пищевого поведения невозможно эффективно управлять массой тела как на индивидуальном, так и на популяционном уровнях.

Что добавляют результаты исследования?

- Четкое понимание типов нарушений и расстройств пищевого поведения способствуют их своевременному выявлению.
- Современные методы диагностики нарушений и расстройств пищевого поведения позволяют дифференцированно оказывать медико-психологическую помощь в этом направлении, и расширяют терапевтические стратегии ведения пациентов.

Key messages

What is already known about the subject?

- Adherence to long-term rational nutrition >12 months is very low.
- Eating disorders are the hidden cause of excess fat accumulation.
- Without taking into account altered eating behavior, effective management of body weight both at the individual and at the population level is impossible.

What might this study add?

- A clear understanding of eating disorder types contributes to their timely detection.
- Modern diagnostics methods make possible a differentiated provision of medical and psychological assistance, and expand therapeutic strategies for managing such patients.

и общества в целом. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)¹ 71% смертей во всем мире (66% в России) вызваны хроническими неинфекционными заболеваниями (сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет (СД) 2 типа, онкологическая патология), в развитии которых одним из главных факторов является алиментарный [1].

Приверженность нерациональному хаотичному питанию провоцирует развитие в организме ряда заболеваний. Высокая квота добавленного сахара, соли, насыщенных жиров и одновременно низкое содержание овощей и фруктов приводят к возникновению нарушений углеводного и липидного обмена, что в долгосрочной перспективе ассоциировано с развитием ожирения, СД 2 типа и других заболеваний сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта [2].

Известно, что только 5% пациентов в течение 12 мес. могут придерживаться подобранной лечебно-профилактической модели питания. Это связано с тем, что в общей популяции 2/3 лиц, а при наличии ожирения 1/2 лиц подвержены психоэмоциональным факторам риска и используют пищу не для утоления физиологического голода, а в ответ на дистресс [3]. Таким образом, нарушения пищевого поведения (НПП) являются скрытой причиной неэффективности профилактических и лечебных мероприятий в отношении модификации нерационального питания.

Цель настоящего обзора — проанализировать научные данные в отношении классификации нарушений и расстройств пищевого поведения, известных методов оценки.

Методологические подходы

Проведен поиск и анализ литературных обзоров и оригинальных статей из баз данных PubMed и eLibrary, опубликованных с 2017 по 2023гг. Поиск научных данных выполнен 10 июня 2023г с использованием следующих ключевых слов: нарушения пищевого поведения (disordered eating), расстройства пищевого поведения (eating disorders), оценка пищевого поведения (eating behavior assessment). В результате анализа отобрано 15 полнотекстовых публикаций. Также в обзоре представлены первоисточники по вопросам изучения пищевого поведения, датируемые ранее 2000г, т.к. в них имеется ценная информация.

Результаты

Терминологические особенности

Пищевое поведение является особой формой взаимодействия индивидуума с едой, реализуемого через комплекс безусловных рефлексов и осознанных решений, который определяет количество и состав съеденной пищи в различных условиях. В норме главными физиологическими регуляторами пищевого поведения являются чувства голода и жажды, что обеспечивает необходимое поступление макро- и микроэлементов, поддержание гомеостаза и регуляцию массы тела (МТ).

¹ https://www.who.int/docs/default-source/ncds/9789241514620-eng.pdf?sfvrsn=48f7a45c_2.

Для описания патологии пищевого поведения в отечественной научной литературе используют ряд терминов, включая НПП и расстройства пищевого поведения (РПП). Следует отметить, что это вносит некоторый сумбур в клиническую практику, поскольку не имеет отражения в международных согласительных документах и классификациях. Разберем это на примерах. К РПП относят ряд психических заболеваний, таких как нервная булимия, нервная анорексия и компульсивное переедание. Современные критерии диагностики этих состояний зафиксированы в классификации DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders V, Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам, V издание). Если наблюдаемое у пациента РПП не отвечает всем диагностическим критериям того или иного заболевания, то его классифицируют как атипичное. РПП нуждается в специальном лечении и комплексном ведении врачом-психиатром, психологом и диетологом. "Красными флажками", указывающими на РПП, являются такие признаки компенсаторного поведения, как самовывывание рвоты, прием диуретиков/слабительных и изнуряющие тренировки с целью снижения МТ.

К НПП традиционно относят группу психогенных поведенческих синдромов, которые могут быть результатом как соматических заболеваний, так и следствием влияния на человека социально-экономических и культурных факторов. Во многом эти нарушения не отвечают классическим критериям расстройств, не классифицируются как нозологии и являются, по сути, пограничными формами между нормой и патологией.

По данным 2011г ~9% населения планеты имеют НПП. Они могут возникать у людей в любом возрасте, но именно среди женщин, детей и подростков наблюдается максимальная распространенность. Так, только 23% девушек в возрасте 14-20 лет не имеют никаких пищевых нарушений [4, 5].

НПП могут иметь краткосрочный характер, т.е. проявляться в то время, пока воздействует психоэмоциональный фактор. В условиях хронического стресса НПП сохраняются в течение длительного времени, что приводит к развитию алиментарно-зависимых заболеваний (ожирению, СД 2 типа, сердечно-сосудистым заболеваниям).

Характерной чертой НПП является восприятие пищи в качестве похвалы, утешения в условиях психоэмоционального дискомфорта. Выделяют синдром ночной еды, патологический голод, орторексический, экстернальный, ограничительный и эмоциогенный типы нарушений.

Синдром ночной еды (синдром Стункарда) представляет собой нарушение пищевого поведения во сне, сопровождающееся повторяющимися компульсивными эпизодами приема пищи при ночных

пробуждениях. Такие эпизоды пациенты не способны контролировать. Люди с синдромом Стункарда могут проявлять агрессию и сопротивление при попытке пробуждения. Сам эпизод длится не >10 мин, при этом количество съеденного может составлять 25% от общей суточной энергоемкости рациона. Такие приступы происходят 2 раза/нед. или чаще. Утром после подобного ночного эпизода пациент либо не помнит его, либо помнит отрывочно. Манифестация этого синдрома обычно приходится на возраст от 22 до 39 лет. У мужчин синдром Стункарта встречается крайне редко.

Для выявления синдрома ночной еды используют ряд симптомов:

1. отсутствие аппетита по утрам;
2. пропуск завтрака не <4 раз/нед.;
3. сильная потребность в еде перед засыпанием при наличии последнего приёма пищи (ужина);
4. трудности с засыпанием или пробуждением минимум 4 раза/нед.;
5. убеждение в необходимости использования еды как снотворного;
6. частое подавленное настроение, особенно в вечернее время.

Обнаружение хотя бы 3-х из перечисленных симптомов может свидетельствовать о высоком риске наличия синдрома ночной еды. Среди причин возникновения синдрома Стункарта выделяют: гормональные нарушения (низкое содержание мелатонина, лептина и серотонина), употребление психоактивных веществ (спиртных напитков, наркотиков) и курение [6].

Патологический голод, как тип НПП, встречается очень редко, и связан он с неспособностью человека контролировать аппетит. Некоторые люди при таком нарушении обладают врожденным инстинктивным механизмом, который заставляет их постоянно употреблять пищу. Обычно нарушения проявляются в подростковый период, но могут возникать и в более позднем возрасте. Клиническая картина характеризуется упорной потребностью съесть что-либо, которая возникает в промежутках ясти. Об этом типе нарушения можно говорить в том случае, если человек >5 раз/сут. дополнительно принимает пищу или такие нерегулярные приемы пищи составляют >25% от суточного потребления энергии. Причины патологического чувства голода могут быть обусловлены гиперкортизолемией на фоне хронического стресса, СД 2 типа, лептинорезистентностью.

Кроме того, гиперрексию могут спровоцировать заболевания желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся повышенной кислотностью желудочного сока (гастрит, язвенная болезнь, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь) а также паразитарные инвазии. При тиреотоксикозе усиление процессов метаболизма приводит к повышению потребности в энергии и усилению аппетита,

однако при этом отмечается снижение МТ. Таким образом, наличие патологического голода может быть симптомом других заболеваний, и нуждается в комплексной оценке с проведением глубокого поиска причин.

Орторексический тип НПП заключается в чрезмерном желании питаться по правилам, когда подобное поведение доходит до маниакального состояния. Возникает навязчивая идея следить за своим рационом и продуктами питания. Лица, страдающие орторексией, обычно не употребляют в пищу соленое, сладкое, жирное, а также продукты, содержащие крахмал, глютен, алкоголь, дрожжи, кофеин, химические консерванты. Часто при этом типе нарушений популярны различные диеты и сыроедение. Подобное фанатичное увлечение отнимает у человека все время, при этом личные интересы уходят на второй план. Для орторексии характерна дихотомическая классификация продуктов питания. Продукт считается либо "полезным" (поэтому его следует употреблять в больших количествах), либо "вредным" (его нельзя употреблять ни при каких условиях). Если индивид все-таки не сумел воздержаться от употребления "вредного" продукта, он ощущает сильную тревожность, а также, в некоторых случаях, чувство вины, сопровождаемое снижением самооценки, что вынуждает его назначать самому себе "наказания", такие как ужесточение диетических ограничений, голодание или изнуряющие физические нагрузки.

Для предупреждения таких нарушений пациенту стоит отказаться от строгих диет, не исключать отдельные виды продуктов полностью, а по необходимости сокращать их долю в рационе [7].

Экстернальный тип НПП характеризуется повышенной реакцией на внешние раздражители, а не на внутренние гомеостатические стимулы. При этом типе нарушений поводом к приему пищи является вид накрытого стола, вид человека, принимающего пищу, реклама пищевых продуктов. Человек с подобным поведением принимает пищу всегда, когда она ему доступна, независимо от чувства голода.

Ограничительный тип НПП является очень распространенным. Избыточное пищевое самоограничение, бессистемное использование строгих диет, возникающее из-за неудовлетворенности своей внешностью, из-за низкой самооценки или зависимости от мнения окружающих приводят к развитию ограничительного поведения. Данный тип отличается ригидностью, наличием строгих правил, строгим подсчетом калорий, несоответствием строгости диетических требований внешнему виду и самочувствию человека. Часто эпизоды самоограничений сменяются эпизодами переедания.

Развитию нарушений взаимоотношений с пищей способствуют некоторые соматические болезни. Установлено, что человек, страдающий са-

харным диабетом 1 типа, испытывает фрустрацию по отношению к цифрам гликемии и к величине МТ на фоне инсулинотерапии. В условиях гиперконтроля за МТ, молодые пациенты часто преднамеренно пропускают инъекции инсулина. Более того, чередование эпизодов голодания и переедания индуцирует неконтролируемое течение заболевания. Вместе с тем, при необходимости приема варфарина и отсутствии подбора лечебно-профилактического питания пациенты часто испытывают страх перед пищей, содержащей высокие концентрации витамина К (зеленые овощи, травы) [8]. Эти факторы приводят к ситуации, когда периоды ограничений сменяются периодами переедания, что приводит к нестабильному уровню потребления витамина К и риску кровотечений.

Эмоциогенный тип характеризуется "заеданием" проблем. Такие состояния как тревожность, раздражительность, плохое настроение и чувство одиночества могут стать причиной чрезмерного приема пищи у людей с эмоциогенным пищевым поведением. В поиске радости и утешения в пище человек получает избыточную квоту энергии, что часто сопровождается приростом МТ. Такой тип пищевого поведения встречается у 60% пациентов, страдающих ожирением [9].

К симптомам эмоциогенного типа НПП относятся: внезапное возникновение потребности в еде, не связанное со временем и предыдущим приемом пищи, не проходящее при насыщении и ассоциированное со специфическим аппетитом к определенным видам пищи ("утешительная пища"). После такого императивного пищевого эпизода часто возникает чувство вины.

Оценка пищевого поведения

В научной мировой литературе представлен широкий спектр опросников, с разных сторон оценивающих пищевое поведение [10]. В общих чертах можно выделить 3 различных типа анкетирования для оценки изменений в пищевом поведении: опросники, регистрирующие потребление конкретных пищевых продуктов (частота приема пищи и предпочтения в еде); инструменты, которые оценивают мотив приверженности к той или иной модели питания (контроль веса, осознание поддержания здоровья) и шкалы, фокусирующиеся на определении множества различных мотивов реализации того или иного пищевого поведения. Так, в клинических исследованиях при оценке эффективности вмешательств по снижению МТ используют частотные опросники, помогающие определить изменения в потреблении тех или иных пищевых продуктов в течение учетного периода времени (от 24 ч до 1 мес.) [11]. Другие шкалы фокусируются на пищевых предпочтениях (например, пищевое поведение, связанное с потреблением жиров, углеводов, пищевых волокон и др.) [12]. Большинство

из этих диагностических средств весьма трудоемки и направлены на проверку общей модели питания, ее нутритивной ценности.

Помимо анкет, ориентированных на продукты питания, были разработаны вопросники для оценки мотивов, лежащих в основе выбора той или иной пищи. Существует несколько инструментов оценки, исследующих ограничительный тип пищевого поведения. Среди них: "Шкала ограничений" [13], "Опросник по текущему питанию" [14]. Разработаны ряд шкал, оценивающих приверженность человека той или иной системе питания: "Шкала соответствия Средиземноморской модели питания", "Шкала соответствия модели питания DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension — Диетологические подходы к предотвращению гипертензии)". Кроме того, в настоящее время для многих пациентов движущей силой в пищевом поведении становится тема здоровья. Ряд опросников исследует именно этот мотив выбора пищи, а именно "Здоровая и нездоровая шкала пищевого поведения" [15], "Шкала грамотности выбора еды" [16] и "Шкала здорового питания" [17].

Однако пищевое поведение трудно объяснить исключительно одним мотивом. В связи с этим созданы многомерные шкалы оценки пищевого поведения, к которым относятся Голландский опросник пищевого поведения (DEBQ — Dutch Eating Behavior Questionnaire) [18], характеризующий три различных мотива приема пищи (ограничения, эмоции и внешний мотив, не связанный с голодом) и Трехфакторный опросник питания [19, 20], оценивающий в качестве основных мотивов к пищевому поведению когнитивное ограничение приема пищи, расторможенность и силу голода. Все вышеупомянутые анкеты сосредоточены на общей оценке процесса питания с использованием знаний о повседневных жизненных ситуациях и вкладе их в пищевое поведение.

Другой способ изучения поведения, ассоциированного с приемом пищи, заключается в поиске ответа на вопрос: "Почему люди едят то, что они едят?". Оценить это можно с помощью "Анкеты выбора продуктов питания" [21] или "Исследования мотивации к приему пищи" [22]. Такой подход способствует детальному пониманию мотивационной составляющей процесса питания и помогает выявить до 15 различных причин соответствующего пищевого поведения.

В клинической практике и научно-исследовательских работах широко применяются Трехфакторный опросник Стункарда TFEQ (Three Factor Eating Questionnaire), Голландский опросник пищевого поведения DEBQ, Немецкая шкала пищевого поведения и Миннесотское исследование пищевого поведения.

Трехфакторный опросник по питанию Стункарда TFEQ состоит из 51 вопроса, помогающих оценить три когнитивно-поведенческих фактора

питания: склонность ограничивать потребление пищи для контроля массы и формы тела, эпизоды потери контроля над пищевым поведением (расторможенность) и внутреннее ощущение силы голода и тяги к еде [23]. Результаты ряда клинических исследований показали, что для пациентов с высокой выраженностью первого фактора, характеризующегося ограничительным пищевым поведением, эффективной тактикой ведения могут быть образовательные мероприятия в аспекте определения состава продуктов, их калорийности, понимания механизмов регуляции массы тела и традиционных поведенческих стратегий при стрессовых стимулах. При высоких показателях, характеризующих второй фактор (эмоциогенное пищевое поведение), напротив, наибольшая эффективность наблюдается при когнитивно-поведенческой групповой терапии, которая помогает справиться с тревожностью, депрессией, одиночеством и другими психологическими триггерами. При выраженности третьего фактора — высокой силе голода, предпочтительно подключение современной анорексигенной медикаментозной терапии. Примечательно, что в трети случаев регистрируются комбинированные НПП, требующие комплексного подхода.

Голландский опросник пищевого поведения DEBQ также направлен на обнаружение особенностей пищевого поведения. Он состоит из 33 убеждений, каждое из которых респондент должен оценить в отношении себя как "Никогда", "Редко", "Иногда", "Часто" и "Очень часто". Вопросы с 1 по 10 оценивают ограничительный тип пищевого поведения, с 10 по 23 — эмоциогенный тип, а вопросы с 23 по 33 — экстернальный тип пищевого поведения. Опросник валидирован для взрослого населения и менее информативен в других группах [19, 20].

Немецкая шкала пищевого поведения предназначена для оценки частоты принятия сознательных решений в отношении еды, приверженности здоровому питанию, а также питанию с целью контроля МТ. Опросник состоит из 27 вопросов и двух подшкал: пищевого поведения, ориентированного на здоровье (14 вопросов), и пищевого поведения, контролирующего МТ (13 вопросов). Такой подход оценки пищевого поведения имеет решающее значение для подбора программ управления МТ, в т.ч. диетологических вмешательств [22].

Миннесотское исследование пищевого поведения представляет собой шкалу, состоящую из 30 вопросов, разработанную для детей в возрасте от 10 лет и взрослых. Анкета оценивает когнитивные функции и особенности пищевого поведения. Структура обследования включает в себя 4 аспекта: неудовлетворенность размерами и формой тела, компенсаторное поведение (оценка частоты приема слабительных, мочегонных средств, самовызывания рвоты и компульсивных тренировок для контроля веса),

компульсивное переедание (оценка эпизодов переедания, скрытного приема пищи) и озабоченность МТ. Важно, что лица без клинически значимых РПП, классифицируемых в соответствии с DSM-V, могут испытывать когнитивные и поведенческие симптомы НПП (неудовлетворенность своим телом, озабоченность едой/МТ) и иметь повышенный риск развития РПП в будущем. Миннесотская шкала помогает дать комплексную оценку в отношении нарушенного пищевого поведения [24].

Учитывая отсутствие сформированной единой позиции по диагностике НПП, наличие преимуществ и ограничений в использовании того или иного опросного метода, назрела необходимость создания и валидации унифицированного подхода с суммацией современных данных.

Заключение

С пищей ассоциировано развитие целого ряда алиментарно-зависимых заболеваний. Простые

рекомендации в отношении изменения рациона питания часто неэффективны, поскольку человек может иметь скрытые НПП и даже РПП.

На сегодняшний день не существует утвержденного инструмента для всеобъемлющей диагностики особенностей пищевого поведения. Более того, ни один из описанных нами опросников не исследовался в плане определения чувствительности и специфичности.

Пищевое поведение как сложная поведенческая реакция нуждается в глубоком изучении и понимании. Разгадка белых пятен в данной области будет способствовать разработке новых методов лечения, а также оценке эффективности и безопасности вмешательств, нацеленных на изменение питания и коррекцию кардиометаболических рисков.

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

Литература/References

- Samorodskaya IV, Larina VN, Boytsov SA. The contribution of four groups of non-communicable diseases to the mortality rate of the population of the regions of the Russian Federation in 2015. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2018;21;1. (In Russ.) Самородская И. В., Ларина В. Н., Бойцов С. А. Вклад четырех групп неинфекционных заболеваний в смертность населения регионов Российской Федерации в 2015г. *Профилактическая медицина*. 2018;21;1. doi:10.17116/profmed201821132-38.
- Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. Prevalence of risk factors for non-communicable diseases in the Russian population in 2012-2013. Results of the ESSE-RF study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):4-11. (In Russ.) Муромцева Г. А., Концевая А. В., Константинов В. В., и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(6):4-11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
- Drapkina OM, Shishkova VN, Kotova MB. Psychoemotional risk factors for non-communicable diseases in outpatient practice. *Guidelines for internists. Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(10):3438. (In Russ.) Драпкина О. М., Шишкова В. Н., Котова М. Б. Психоземotionalные факторы риска хронических неинфекционных заболеваний в амбулаторной практике. Методические рекомендации для терапевтов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(10):3438. doi:10.15829/1728-8800-2022-3438.
- Telegina AI, Liferov RA, Fisun AY, et al. Prevalence of risk factors in people with arterial hypertension exposed to occupational stress. *Clinical Medicine*. 2017;95(6):535-44. (In Russ.) Телегина А. И., Лиферов Р. А., Фисун А. Я. и др. Распространенность факторов риска у людей с артериальной гипертензией, подверженных профессиональной стрессовой нагрузке. *Клиническая медицина*. 2017;95(6):535-544. doi:10.18821/0023-2149-2017-95-6-535-544.
- Goldshmid AE, Balakshina NA, Amosova MV, et al. The combination of type 1 diabetes and eating disorder during pregnancy. *Diabetes mellitus*. 2022;25(6):570-5. (In Russ.) Гольдшмид А. Е.,
- Балакшина Н. А., Амосова М. В. и др. Клинический случай сочетания сахарного диабета 1 типа и расстройства пищевого поведения во время беременности. *Сахарный диабет*. 2022;25(6):570-5. doi:10.14341/DM12818.
- Strueva NV, Poluektov MG, Saveleva LV, et al. Features of eating behavior, emotional state and metabolic parameters in obese patients with insomnia. *Obesity and metabolism*. 2014;2:24-9. (In Russ.) Струева Н. В., Полуэктов М. Г., Савельева Л. В. и др. Особенности пищевого поведения, эмоционального состояния и показателей метаболизма у больных ожирением с инсомническими расстройствами. *Ожирение и метаболизм*. 2014;2:24-9. doi:10.14341/OMET2014224-29.
- Fateeva MS. Orthorexia Nervosa: the history of the term, diagnostic criteria and place among known eating disorders. *Science and Education a New Dimension*. 2021;64-71. (In Russ) Фатеева М. С. Orthorexia Nervosa: история возникновения термина, диагностические критерии и место среди известных расстройств пищевого поведения. *Science and Education a New Dimension*. 2021;64-71. doi:10.31174/SEND-PP2021-245IX96-13.
- Yurenev GL, Mironova EM, Sirota NA, et al. Features of psychoemotional status and eating disorders in patients with gastroesophageal reflux disease and obesity. *Consilium Medicum*. 2021;23(5):412-6. (In Russ.) Юренев Г. Л., Миронова Е. М., Сирота Н. А. и др. Особенности психоземotionalного статуса и расстройства пищевого поведения у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и ожирением. *Consilium Medicum*. 2021;21(5):412-6. doi:10.26442/20751753.2021.5.200932.
- Kvitkova LV, Smakotina SA, Sotnikova YuM, et al. From the individual characteristics of eating behavior and chronotype to the formation of abdominal obesity. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2019;3(28):22-9. (In Russ.) Квиткова Л. В., Смакотина С. А., Сотникова Ю. М. и др. От индивидуальных особенностей пищевого поведения и хронотипа к формированию абдоминального ожирения. *Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение*. 2019;3(28):22-9. doi:10.24411/2304-9529-2019-13002.
- Mikhailova AP, Ivanova DA, Strakhova AV. Questions of qualification and psychological diagnostics of eating behavior in

- the norm and with its violations. Psychology. Psychophysiology. 2019;12(1):97-117. (In Russ.) Михайлова А. П., Иванова Д. А., Штрахова А. В. Вопросы квалификации и психологической диагностики пищевого поведения в норме и при его нарушениях. Психология. Психофизиология. 2019;12(1):97-117. doi:10.14529/psy190110.
11. Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National Guidelines 2022. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(4):3235. (In Russ.) Драпкина О. М., Концевая А. В., Калинина А. М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(4):3235. doi:10.15829/1728-8800-2022-3235.
12. Pook M, Tuschen-Caffier B, Stich N. Evaluation des Fragebogens zum Figurbewusstsein (FFB, Deutsche Version des body shape questionnaire). Verhaltenstherapie. 2022;12(2):116-24. doi:10.1159/000064375.
13. Herman CP. Restrained eating. Psychiatr Clin N Am. 1978;1(3):593-607. doi:10.1016/S0193-953X(18)31041-4.
14. Lowe MR. The effects of dieting on eating behavior: A three-factor model. Psychol Bull. 1993;114(1):100-21. doi:10.1037/0033-2909.114.1.100.
15. Guertin C, Pelletier L, Pope P. The validation of the healthy and unhealthy eating behavior scale (huebs): Examining the interplay between stages of change and motivation and their association with healthy and unhealthy eating behaviors and physical health. Appetite. 2020;144:104487. doi:10.1016/j.appet.2019.104487.
16. Poelman MP, Dijkstra SC, Sponselee H, et al. Towards the measurement of food literacy with respect to healthy eating: The development and validation of the self-perceived food literacy scale among an adult sample in The Netherlands. Int J Behav Nutr Phys Act. 2018;15(1):54. doi:1186/s12966-018-0687-z.
17. König LM, Sproesser G, Schupp HT, et al. Describing the process of adopting nutrition and fitness apps: Behavior stage model approach. JMIR MHealth UHealth. 2018;6(3):55. doi:10.2196/mhealth.8261.
18. Van Strien T, Frijters JER, Bergers GPA, et al. The Dutch eating behavior questionnaire (DEBQ) for assessment of restrained, emotional, and external eating behavior. International J Eat Disord. 1986;5(2):295-315.
19. Budkevich RO, Budkevich EV, Kolomeichuk SN, et al. Eating Behavior, Sleep Self-Assessment, and Personality Emotional Features in Extreme Chronotype Students. SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2021;121(4-2):19-23. (In Russ.) Будкевич Р. О., Будкевич Е. В., Коломейчук С. Н. и др. Пищевое поведение, самооценка сна и особенности эмоциональной сферы личности у студентов крайних хронотипов. Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. 2021;121(4-2):19-23. doi:10.17116/jnevro202112104219.
20. Stunkard AJ, Messick S. The three-factor eating questionnaire to measure dietary restraint, disinhibition and hunger. J Psychosom Res. 1985;29(1):71-83. doi:10.1016/0022-3999(85)90010-8.
21. Steptoe A, Pollard TM, Wardle J. Development of a measure of the motives underlying the selection of food: The food choice questionnaire. Appetite. 1995;25(3):267-84. doi:10.1006/appe.1995.0061.
22. Wurst R, Brame J, Ramsenthaler C, et al. A questionnaire to assess eating behavior: structure, validity and responsiveness of a new German eating behavior scale (sev). Appetite. 2022;168:105668. doi:10.1016/j.appet.2021.105668.
23. Karlsson J, Persson LO, Sjöström L, et al. Psychometric properties and factor structure of the Three-Factor Eating Questionnaire (TFEQ) in obese men and women. Results from the Swedish Obese Subjects (SOS) study. Int J Obes. 2000;24(12):1715-25. doi:10.1038/sj.ijo.0801442.
24. Tyuvina NA, Verbitskaya MS, Stolyarova AE. Atypical depression: criteria for identifications, systematics, approaches to therapy. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(2):98-103. (In Russ.) Тювина Н. А., Вербицкая М. С., Столярова А. Е. Атипичная депрессия: критерии выделения, систематика, подходы к терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(2):98-103. doi:10.14412/2074-2711-2020-2-98-103

Тромб в полости правого предсердия при наличии дефекта межпредсердной перегородки (клинический случай)

Чепурненко С. А.^{1,2}, Шавкута Г. В.¹, Демидова А. А.¹

¹ФГБОУ ВО "Ростовский государственный медицинский университет" Минздрава России. Ростов-на-Дону; ²ГБУ Ростовской области "Ростовская областная клиническая больница". Ростов-на-Дону, Россия

Введение. Образования в полости правого предсердия (ПП) имеют самый различный генез. Ими могут быть тромбы. Чаще всего в ПП мигрируют тромбы из нижней полой вены. При этом изолированный тромб в ПП является редкой находкой.

Краткое описание. В статье приводится клинический случай обнаружения округлого образования в полости ПП в сочетании с дефектом межпредсердной перегородки. Образование выявлено случайно при ультразвуковом исследовании сердца у пациентки 71 года, обратившейся на прием по поводу артериальной гипертензии. Точно определить структуру образования удалось только после удаления образования и гистологического анализа. Им оказался организованный тромб с кистозной дегенерацией.

Дискуссия. При выявлении объемного образования в полости ПП представляется необходимым проводить дифференциальную диагностику тромба с первичными доброкачественными (миксома или фиброэластома), злокачественными (саркома, лимфома) и метастатическими поражениями, которые обнаруживаются значительно чаще, по сравнению с первичными опухолями сердца. Случай представляет интерес расположением тромба в области ПП при отсутствии тромбоза в системе нижней полой вены, в сочетании с дефектом межпредсердной перегородки. Это могло

способствовать не только эмболии в легочную артерию, но и вызвать парадоксальную эмболию в сосуды большого круга кровообращения.

Ключевые слова: тромб, миксома, правое предсердие, эхокардиография, дефект межпредсердной перегородки, клинический случай.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 02/06-2023

Рецензия получена 30/06-2023

Принята к публикации 04/08-2023



Для цитирования: Чепурненко С. А., Шавкута Г. В., Демидова А. А. Тромб в полости правого предсердия при наличии дефекта межпредсердной перегородки (клинический случай). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(8):3614. doi:10.15829/1728-8800-2023-3614. EDN GSPHQZ

Right atrium thrombus in the presence of an atrial septal defect: a case report

Chepurnenko S. A.^{1,2}, Shavkuta G. V.¹, Demidova A. A.¹

¹Rostov State Medical University. Rostov-on-Don; ²Rostov Regional Clinical Hospital. Rostov-on-Don, Russia

Introduction. Right atrial (RA) masses have a very different origin. They may be clots. Most often, thrombi from the inferior vena cava migrate to RA. At the same time, an isolated thrombus in RA is a rare finding.

Brief description. The article presents a case of detection of a round mass in RA in combination with an atrial septal defect. The mass was discovered by chance during a cardiac ultrasound in a 71-year-old female patient who applied due to hypertension. Accurate determination of the mass structure was possible only after its removal and histological analysis. It turned out to be an organized thrombus with cystic degeneration.

Discussion. When a volumetric formation in the RA cavity is detected, a differential diagnosis of a thrombus with primary benign (myxoma or fibroelastoma) and malignant (sarcoma, lymphoma) tumors, metastases, which are found much more often than with primary cardiac tumors. The case is of interest due to thrombus location in RA region without *inferior vena cava* thrombosis, in combination with an atrial septal defect. This could contribute not only to pulmonary artery embolism, but also cause a paradoxical embolism in systemic circulation vessels.

Keywords: thrombus, myxoma, right atrium, echocardiography, atrial septal defect, case report.

Relationships and Activities: none.

Chepurnenko S. A. ORCID: 0000-0002-3834-4699, Shavkuta G. V. ORCID: 0000-0003-4160-8154, Demidova A. A.* ORCID: 0000-0003-0619-7775.

*Corresponding author: ramm.fan@mail.ru

Received: 02/06-2023

Revision Received: 30/06-2023

Accepted: 04/08-2023

For citation: Chepurnenko S. A., Shavkuta G. V., Demidova A. A. Right atrium thrombus in the presence of an atrial septal defect: a case report. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(8):3614. doi:10.15829/1728-8800-2023-3614. EDN GSPHQZ

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

[Чепурненко С. А. — д.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) (с курсами гериатрии и физиотерапии), врач-кардиолог кардиологического диспансерного отделения, ORCID: 0000-0002-3834-4699, Шавкута Г. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) (с курсами гериатрии и физиотерапии), ORCID: 0000-0003-4160-8154, Демидова А. А.* — лаборант кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) (с курсами гериатрии и физиотерапии), ORCID: 0000-0003-0619-7775].

Ключевые моменты

- У пациентки с дефектом межпредсердной перегородки обнаружено округлое образование в полости правого предсердия. После оперативного вмешательства по его удалению с помощью биопсии было установлено, что им является организованный тромб с кистозной дегенерацией. Причинами образования тромба в полости правого предсердия могли быть тромбоз вен нижних конечностей в прошлом, аневризма межпредсердной перегородки с дефектом, а также фибрилляция предсердий.

Key messages

- A female patient with an atrial septal defect had a round mass in the right atrial cavity. After surgery with its removal and biopsy, an organized thrombus with cystic degeneration was found. The causes of thrombus formation in the right atrium could be lower limb vein thrombosis in the past, atrial septal aneurysm with a defect, as well as atrial fibrillation.

Введение

Образования в полости правого предсердия (ПП) имеют самый различный генез. Они могут быть опухолевого происхождения. При этом метастазы из молочной железы, легких, пищевода, кожи при меланоме встречаются в ≥ 100 раз чаще, чем первичные опухоли [1]. Среди злокачественных первичных опухолей сердца лидируют саркомы [2], из доброкачественных — фиброэластомы и миксомы. Миксома сердца наиболее часто локализуется в области левого предсердия (ЛП) (75-91% случаев). В ПП миксомы определяются гораздо реже (от 18 до 7,1%), в левом желудочке (ЛЖ) в 4-1,4% случаев [3].

Образованиями неопухолевого происхождения могут быть тромбы. В ПП могут мигрировать тромбы из нижней полой вены, что является редкой находкой (0,1%) при эхокардиографии (ЭхоКГ) [4, 5]. При этом тромб, находящийся изолированно только в ПП, встречается еще реже. В данном случае в полости ПП обнаружен тромб, наиболее вероятным местом образования которого служит полость аневризмы межпредсердной перегородки (МПП) со стороны ЛП.

Клинический случай

Пациентка К., 71 года, пенсионерка, проживает в сельской местности, без вредных привычек, впервые обратилась на прием к кардиологу 14.12.2022 с жалобами на повышение артериального давления (АД) до 160/100 мм рт.ст., перебои в работе сердца. Следует отметить, что жалобы, позволяющие заподозрить объемное образование в полостях сердца, отсутствовали.

Считает себя больной с 45 лет, когда стала отмечать подъемы АД до 160/100 мм рт.ст. На учете не состояла, препараты принимала эпизодически. Наследственность по сердечно-сосудистым забо-

леваниям не отягощена. Ранее заболеваниями вен нижних конечностей не страдала. Неспецифических признаков онкологической патологии, а также патологических состояний, способствующих вызвать тромбоз, выявлено не было. В ноябре 2022г планово обратилась к кардиологу для подбора антигипертензивной терапии (таблица 1).

По данным объективного осмотра: АД 164/112 мм рт.ст., частота сердечных сокращений 68 уд./мин. Рост 158 см, вес 70 кг, индекс массы тела 28,04 кг/м². В остальном без особенностей. Тест шестиминутной ходьбы 450 м.

Выставлен диагноз: Гипертоническая болезнь 2 стадии, неконтролируемая артериальная гипертензия, ст. 3, риск сердечно-сосудистых осложнений 3 (высокий), целевой уровень АД <130/80 мм рт.ст. Осложнения: хроническая сердечная недостаточность стадии I функционального класса I.

В соответствии с Клиническими рекомендациями "Артериальная гипертензия у взрослых 2020г" пациентке назначено эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование, при котором выявлены аневризма МПП и объемное образование в полости ПП.

Протокол ЭхоКГ исследования от 22.11.2022 "Уплотнение стенок аорты, гипертрофия миокарда ЛЖ. Индекс массы миокарда ЛЖ 98 г/м². Систолическая функция ЛЖ, правого желудочка не нарушена. Конечный диастолический объем ЛЖ 122 мл, фракция выброса 60%. Диастолическая дисфункция ЛЖ 1 ст. Аневризма МПП в центральной части диаметром у основания аорты ~20 мм, выбухание ее в полость ПП до 15 мм с дренажным отверстием диаметром до 10 мм, сброс лево-правый. В просвете аневризмы лоцируется гиперэхогенное округлое образование диаметром до 10 мм. Площадь ПП 14 см², размер правого желудочка 28 мм, среднее давление в правом желудочке 27 мм рт.ст. Qp/Qs =1,0. Размер легочной артерии 25 мм. Регургитации

Таблица 1

Временная шкала			
Ноябрь 2022	22.11.2022	04.12.2022	23.01.2023
Обращение к кардиологу для подбора гипотензивной терапии	При плановой трансторакальной ЭхоКГ выявлена аневризма МПП и объемное образование в ПП	При ЧП-ЭхоКГ подтверждено наличие объемного образования и аневризмы МПП с дефектом. Объемное образование расценено как опухоль	Выполнена операция по удалению объемного образования и ушиванию дефекта МПП. При патологоанатомическом исследовании объемное образование идентифицировано как тромб полости ПП с кистозной дегенерацией

Примечание: МПП — межпредсердная перегородка, ПП — правое предсердие, ЧП-ЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

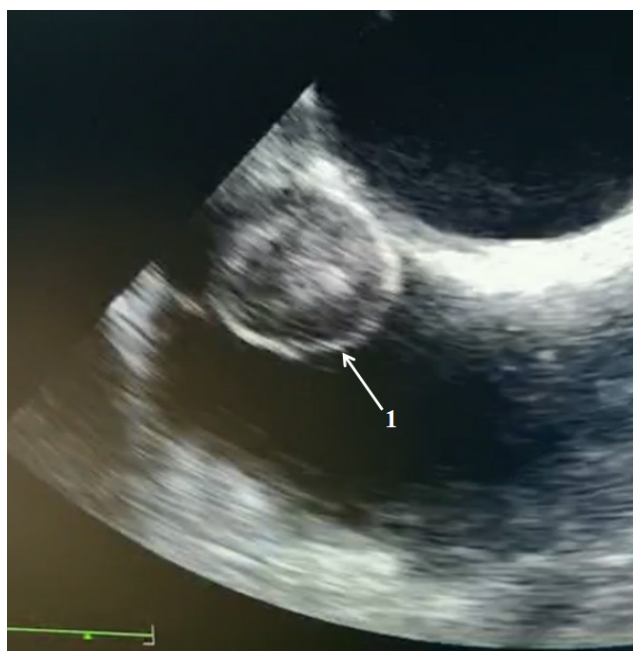


Рис. 1 ЧП-ЭхоКГ. В ПП фиксированное подвижное округлое образование с четкой капсулой диаметром до 2 см (1), фиксированное на ножке к МПП в зоне овальной ямки.

на легочном клапане нет. Градиент давления максимальный на легочном клапане 5 мм рт.ст. Среднее давление в легочной артерии 18 мм рт.ст. Признаки объемной перегрузки правых отделов сердца, легочной гипертензии отсутствуют".

Для уточнения диагноза пациентка была госпитализирована. При коронароангиографии (01.12.2022) выявлен стеноз передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии в средней

трети 30%, в остальном артерии без гемодинамически значимых стенозов. Чреспищеводная ЭхоКГ (ЧП-ЭхоКГ) (04.12.2022) подтвердила наличие аневризмы МПП и объемного образования в ПП (рисунок 1): "в ПП обнаружено фиксированное подвижное округлое образование с четкой капсулой диаметром до 2 см, фиксированное на ножке к МПП в зоне овальной ямки. В центральной части МПП обнаружена аневризма диаметром ~20 мм, выбухание ее в полость ПП до 15 мм, дренажное отверстие диаметром до 10 мм".

Принято решение о хирургической коррекции аневризмы МПП и удалении объемного образования, которое было расценено как опухоль сердца. Основанием для такой оценки стали отсутствие данных за венозный тромбоз, который мог бы привести к появлению транзитного тромба в ПП, и более высокая частота опухолевой природы объемных образований ПП по сравнению с тромботической.

23.01.2023 выполнено ушивание дефекта МПП и удаление объемного образования, которое было подвергнуто патологоанатомическому исследованию.

Макроскопическое описание удаленного образования (рисунок 2): спавшееся кистозное образование 3×3×0,8 мм, основание 0,8×0,6×0,4 см зернистого вида, поверхность синюшная. На разрезе однокамерная киста, стенка толщиной 0,1-0,4 см. В просвете остатки бурой, мутной жидкости. На разрезе в основании очаг петрификации диаметром 0,4 см.

Микроскопическое описание (рисунок 3): окраска Ван-Гизон 1. Основание края резекции — эндокард с фиброзом, участками склероза, мелкими единичными очагами обызвествления, очагами лимфоцитарной инфильтрации. Стенка кисты из волокнистой соединительной ткани, наружная поверхность выстлана однорядным уплощенным эндотелием, слущенным на большом протяжении. В толще стенки мелкие очаги обызвествления, очаги лимфоцитарной инфильтрации. Внутренняя поверхность без выстилки. С наложением гомогенных бледно-розовых масс, гемолизированных эритроцитов, фибрина. Гистологическое заключение: морфологическая картина может соответствовать организованному тромбу полости ПП с кистозной дегенерацией.

Заключительный диагноз: Тромбоз полости ПП. Врожденный порок сердца. Вторичный дефект МПП. Аневризма МПП. Состояние после хирургической коррекции порока и удаления тромба 23.01.2023. Гипертоническая болезнь 2 стадии, неконтролируемая артериальная гипертензия, ст. 3, риск сердечно-сосудистых осложнений 4 (очень высокий), целевой уровень АД <130/80 мм рт.ст. Гипертрофия ЛЖ. Ишемическая болезнь сердца. Атеросклероз коронарных артерий: стеноз передней межжелудочковой ветви 30%. Хроническая сердечная недостаточность 1 функциональный класс I.

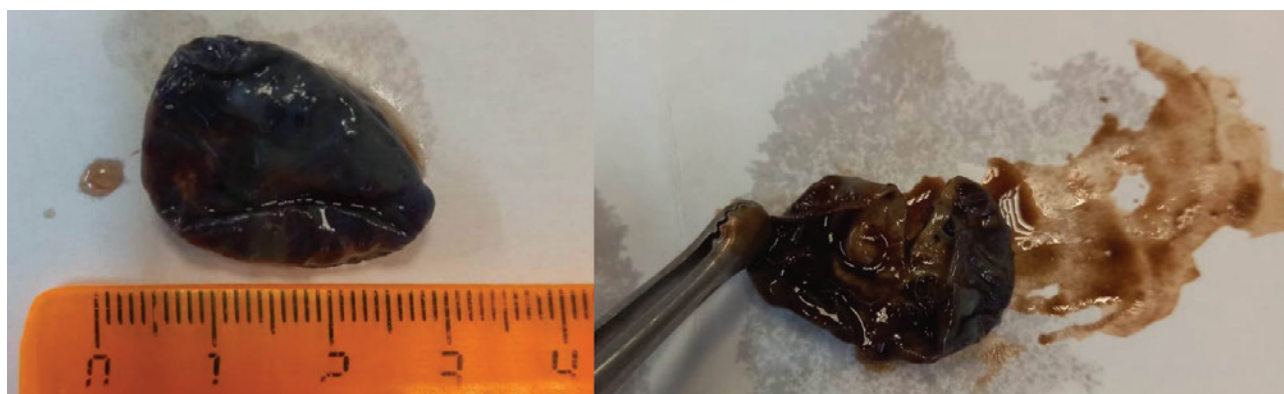


Рис. 2 Спавшееся кистозное образование. Однокамерная киста в разрезе с остатками жидкости.

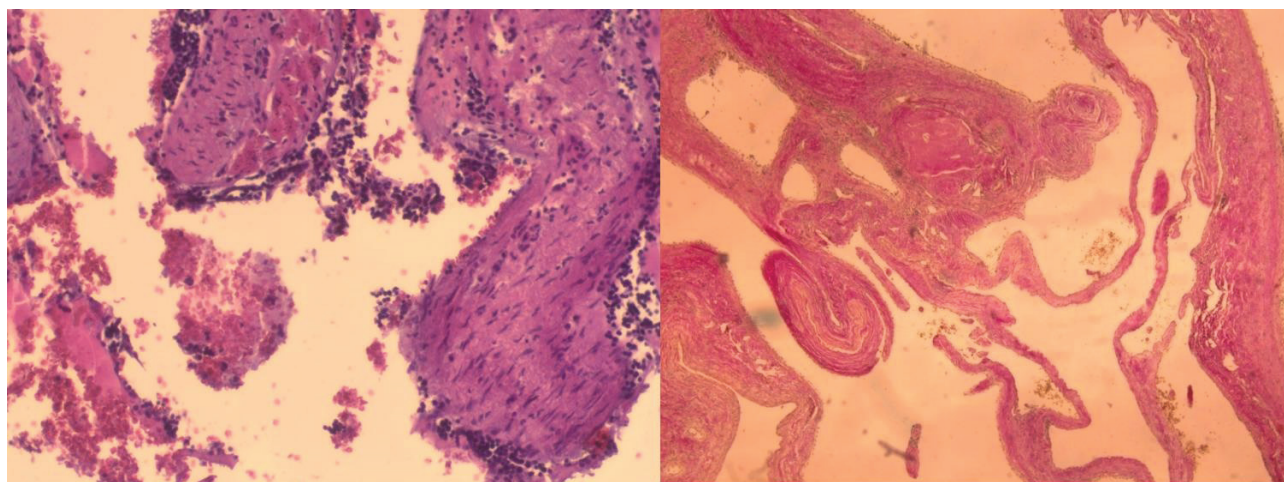


Рис. 3 Гистологическая картина. Очаги лимфоцитарной инфильтрации. Участки волокнистой соединительной ткани, гемолизированные эритроциты, фибрин.

Лекарственная терапия — омепразол 20 мг — 2 раза/сут., бисопролол 5 мг, спиронолактон 25 мг, аторвастатин 40 мг, периндоприл 5 мг, эноксапарин натрия 0,4 мл.

После выяснения природы объемного образования было проведено дополнительное обследование с целью уточнения причины тромбоза. При холтеровском мониторингировании на фоне синусового ритма были выявлены пароксизмы фибрилляции предсердий (ФП) с частотой желудочковых сокращений 67-135 в мин. По данным ультразвукового исследования венозной системы нижних конечностей (27.03.2023) "глубокие и поверхностные вены на момент осмотра проходимы с 2 сторон на всех уровнях, тромботических масс в просвете вен на момент осмотра нет".

Обсуждение

Для тромбов характерной локализацией является ушко ЛП, но они могут формироваться и в полостях сердца. Тромб в полостях сердца обычно образуется при увеличении их размеров и снижении кинетики миокарда [6]. По данным ЭхоКГ локальных

нарушений сократимости миокарда, выраженной дилатации полостей сердца не выявлено. Сократительная функция ЛЖ находилась в пределах нормы (фракция выброса 60%). В случае выявления тромба в полости ПП источником тромбов могут быть вены нижних конечностей [6]. По данным ультразвукового триплексного сканирования вен нижних конечностей и малого таза от 27.03.2023, тромбов не обнаружено. Однако нельзя исключить, что венозный тромбоз имел место в прошлом. Достаточно крупный транзитный венозный тромб мог не пройти через правое атриовентрикулярное отверстие, фиксироваться к МПП и со временем организовать. В этом случае следует рассмотреть вопрос о профилактическом назначении длительной антикоагулянтной терапии. Формирование тромба в ПП без тромбоза нижней полой вены является казуистикой.

Полость аневризмы со стороны ЛП может выступать в качестве самостоятельного тромбогенного очага, способствуя локальному образованию тромбов [7-9]. Небольшой тромб, частично фиксированный к МПП в области дефекта, мог мигрировать с током крови в ПП, увеличиться в разме-

рах и со временем организовать. В этом случае профилактическое назначение антикоагулянтов не требуется, поскольку после пластики аневризмы потенциальный источник тромбоза был устранен.

Схожие с тромбом клиничко-инструментальные характеристики могут иметь и метастатические поражения, которые обнаруживаются значительно чаще, по сравнению с первичными опухолями сердца. Но при тщательном обследовании, первичный источник опухоли не найден.

Образованию тромба или его эмболии с дальнейшей фиксацией к МПП в области дефекта могла способствовать ФП. ФП приводит к возникновению необратимых тромбогенно-опасных изменений в эндокарде, чаще ушка ЛП, которые непосредственно предрасполагают к пристеночному тромбообразованию, в результате деградации эндотелиоцитов и десквамации эндотелия на фоне отека субэндотелиального слоя [10]. Несмотря на выявление пароксизмов ФП у пациентки после операции, исключить их наличие в прошлом нельзя.

Заключение

Случай представляет интерес расположением тромба в области ПП при отсутствии тромбоза в системе нижней полой вены в сочетании с дефектом МПП, что ранее в доступной литературе

не встречалось. Это могло способствовать не только эмболии в легочную артерию, но и вызвать парадоксальную эмболию в сосуды большого круга кровообращения за счет попадания тромба из ЛП в ПП, через дефект МПП. Причина возникновения тромба до сих пор не ясна, но с высокой долей вероятности тромб мог образоваться в области аневризмы МПП, создающей предпосылки для тромбообразования либо в результате пароксизмальной формы ФП, которая, возможно, существовала и до операции, но не была диагностирована. Кроме того, приведенный клинический случай подчеркивает важность применения ЭхоКГ даже при обращении к кардиологу с клиникой артериальной гипертензии. Это способствовало своевременному оказанию специализированной помощи в условиях кардиохирургического стационара в доклинической стадии заболевания для получения благоприятного жизненного прогноза.

Информированное согласие. От пациента получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая (дата подписания 04.12.2022).

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

Литература/References

1. Isaev GO, Mironova OYu, Yudakova ME, et al. Metastatic lesion of the right atrium with renal cell carcinoma. *Therapeutic Archive*. 2019;91(9):124-8. (In Russ.) Исаев Г.О., Миронова О.Ю., Юдакова М.Е. и др. Метастатическое поражение правого предсердия почечноклеточной карциномой. *Терапевтический архив*. 2019;91(9):124-8. doi:10.26442/00403660.2019.09.000218.
2. Konradi YuV, Ryzhkova DV. Cardiac tumors imaging. *Translational Medicine*. 2015;(4):28-40. (In Russ.) Конради Ю.В., Рыжкова Д.В. Лучевая диагностика опухолей сердца. *Трансляционная медицина*. 2015;2(4):28-40. doi:10.18705/2311-4495-2015-0-4-28-40.
3. Zheltovskiy YV, Batekha VI, Podkamenniy VA, et al. Diagnosis and treatment of cardiac myxoma. *Acta Biomed Sci*. 2017;2(6):21-6. (In Russ.) Желтовский Ю.В. Батеха В.И., Подкаменный В.А. и др. Диагностика и лечение миксом сердца. *Acta Biomed Sci*. 2017;2(6):21-6. doi:10.12737/article_5a0a7ef348ea58.75839252.
4. Tarasevich SV, Galitskaya SS, Kozlov OI, et al. A Clinical Case of "Serpentine" Thrombus in the Right Atrium from the Inferior Vena Cava: A Rare Finding on Echocardiography. *Cardiology in Belarus*. 2022;14(5):666-72. (In Russ.) Тарасевич С.В., Галицкая С.С., Козлов О.И. и др. Клинический случай "змеивидного" тромба в правом предсердии из нижней полой вены: редкая находка при эхокардиографии. *Кардиология в Белоруси*. 2022;14(5):666-72. doi:10.34883/pi.2022.14.5.012.
5. Bosman NAM, Kuipers RS. Case report of a "snake thrombus" in the right heart: a rare finding on echocardiography. *Eur Heart J Case Rep*. 2020;4(6):16. doi:10.1093/ehjcr/ytaa424.
6. Andreeva AE, Bartosh-Zelenaya SYu, Novikov VI, et al. Formation of the right heart chambers in norm and pathology. *Cardiology: News, Opinions, Training*. 2021;9(1):70-82. (In Russ.) Андреева А.Е., Бартош-Зеленая С.Ю., Новиков В.И. и др. Образование правых камер сердца в норме и при патологии. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2021;9(1):70-82. doi:10.33029/2309-1908-2021-9-1-70-82.
7. Ioannidis SG, Mitsias PD. Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Ischemic Stroke: Direct Cause, Risk Factor, or Incidental Finding? *Front Neurol*. 2020;11:567. doi:10.3389/fneur.2020.00567.
8. Wahl A, Krumsdorf U, Meier B, et al. Transcatheter treatment of atrial septal aneurysm associated with patent foramen ovale for prevention of recurrent paradoxical embolism in high-risk patients. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(3):377-80. doi:10.1016/j.jacc.2004.10.043.
9. Cho K, Feneley M, Holloway C. Atrial Septal Aneurysms — A Clinically Relevant Enigma? *Heart Lung Circ*. 2022;31(1):17-24. doi:10.1016/j.hlc.2021.07.025.
10. Sotnikov AV, Melnikov MV, Ivanova VF, et al. Pathogenesis of embologenic thrombosis of the left atrium in patients with atrial fibrillation. *Card. and Cardiovasc. Surg*. 2021;14(5):400-6. (In Russ.) Сотников А.В., Мельников М.В., Иванова В.Ф. и др. Патогенез эмбологенно опасного тромбообразования в полости левого предсердия у больных с фибрилляцией предсердий. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2021;14(5):400-6. doi:10.17116/kardio202114051400.

Влияние гелиогеофизических и природно-климатических факторов на сердечно-сосудистую систему (обзор литературы)

Толстов П. В.^{1,2}, Калягин А. Н.¹, Татаринова М. Б.²

¹ФГБОУ ВО "Иркутский государственный медицинский университет" Минздрава России. Иркутск; ²Иркутский филиал ФГАУ "Национальный медицинский исследовательский центр "Межотраслевой научно-технический комплекс "Микрохирургия глаза" им. акад. С. Н. Федорова" Минздрава России. Иркутск, Россия

Несмотря на многолетнее изучение влияния природно-климатических и гелиогеофизических факторов на организм человека, многие вопросы остаются нерешенными. Это связано, с одной стороны, с многообразием и сложностями в изучении самих природных факторов, а с другой стороны, с неоднозначным влиянием последних на различные функциональные системы организма исследуемых групп; эти группы в свою очередь неоднородны в зависимости от изучаемой проблемы, и, кроме того, различные статистические методы в разных работах применяются не всегда корректно. В обзоре представлен анализ современных данных, отражающих влияние гелиогеофизических и природно-климатических факторов на сердечно-сосудистую систему человека. По данным литературы, наиболее значимыми из природно-климатических и гелиогеофизических факторов являются такие параметры окружающей среды, как температура, атмосферное давление и солнечная активность. Обнаружено, что вышеуказанные факторы оказывают сильное влияние на сердечно-сосудистую систему, что выражается в развитии таких неотложных состояний, как инсульт, инфаркт миокарда и внезапная коронарная смерть. Изменение параметров внешней среды увеличивало количество обращений населения в экстренные службы, причем их влияние на городское и сельское население различалось. При этом задержка сердечно-сосудистого события при изменении температуры окружающей среды составляла от 1 до 3 дней. Солнечные аномалии и связанные с ними индексы вызывали рост числа инфарктов миокарда и инсультов спустя 1-2 дня после аномалий, в то время как увеличение числа гипертонических кризов отмечалось за 3 дня до этих аномалий. Выявлено, что между изменением

температуры и риском сердечно-сосудистых событий существует J-образная связь, а между атмосферным давлением и смертностью от коронарных событий — V-образная связь с минимумом смертности при атмосферном давлении, равном 760 мм рт.ст. Также было показано, что сахарный диабет, мужской пол и пожилой возраст являлись существенными факторами, усугубляющими риск осложнений сердечно-сосудистых заболеваний при изменении погодных условий.

Ключевые слова: гелиогеофизические факторы, природно-климатические факторы, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, осложнение сердечно-сосудистых заболеваний, солнечная активность, магнитные бури.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 16/05-2023

Рецензия получена 14/06-2023

Принята к публикации 31/07-2023



Для цитирования: Толстов П. В., Калягин А. Н., Татаринова М. Б. Влияние гелиогеофизических и природно-климатических факторов на сердечно-сосудистую систему (обзор литературы). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(8):3599. doi:10.15829/1728-8800-2023-3599. EDN TTOLAW

Influence of heliogeophysical and climatic factors on the cardiovascular system: a literature review

Tolstov P. V.^{1,2}, Kalyagin A. N.¹, Tatarinova M. B.²

¹Irkutsk State Medical University. Irkutsk; ²Irkutsk branch of the Fedorov Eye Microsurgery Interdisciplinary Science and Technology Complex. Irkutsk, Russia

Despite many years of studying the influence of climatic and heliogeophysical factors on the human body, many issues remain unresolved. On the one hand, this is due, to the diversity and complexity in the study of the natural factors themselves, and on the other hand, to the ambiguous influence of the latter on various functional body systems of the studied groups; these groups, in turn, are heterogeneous depending on the studied problem, and, in addition, different statistical methods are not always applied correctly. The

review presents an analysis of modern data reflecting the influence of heliogeophysical and climatic factors on the human cardiovascular system. According to the literature, the most significant of the climatic and heliogeophysical factors are such environmental parameters as temperature, atmospheric pressure, and solar activity. Above factors was found to have a strong influence on cardiovascular system, which is expressed in the development stroke, myocardial infarction and sudden coronary death. Changes in external environment parameters

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: petr.tolstov.1996@mail.ru

[Толстов П. В. — аспирант, врач-терапевт, ORCID: 0000-0002-6880-7279, Калягин А. Н. — д.м.н., профессор, проректор по лечебной работе и последипломному образованию, зав. кафедрой профилактики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-2708-3972, Татаринова М. Б. — к.м.н., врач-невролог, ORCID: 0000-0003-0922-6746].

increased the number of calls from the population to emergency services, and their impact on the urban and rural population differed. At the same time, the delay in a cardiovascular event with a change in ambient temperature ranged from 1 to 3 days. Solar anomalies and related indices caused an increase in the number of myocardial infarctions and strokes 1-2 days after the anomalies, while an increase in the number of hypertensive crises was noted 3 days before these anomalies. There is a J-shaped relationship between temperature changes and the risk of cardiovascular events, and a V-shaped relationship between atmospheric pressure and mortality from coronary events with a minimum of mortality at an atmospheric pressure of 760 mm Hg. It has also been shown that diabetes mellitus, male sex and older age were significant factors that increase the risk of cardiovascular events with changing weather conditions.

Keywords: heliogeophysical factors, climatic factors, myocardial infarction, acute cerebrovascular accident, complication of cardiovascular diseases, solar activity, magnetic storms.

Relationships and Activities: none.

Tolstov P. V.* ORCID: 0000-0002-6880-7279, Kalyagin A. N. ORCID: 0000-0002-2708-3972, Tatarinova M. B. ORCID: 0000-0003-0922-6746.

*Corresponding author:
petr.tolstov.1996@mail.ru

Received: 16/05-2023

Revision Received: 14/06-2023

Accepted: 31/07-2023

For citation: Tolstov P. V., Kalyagin A. N., Tatarinova M. B. Influence of heliogeophysical and climatic factors on the cardiovascular system: a literature review. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(8):3599. doi:10.15829/1728-8800-2023-3599. EDN TTOLAW

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОКС — острый коронарный синдром, СД — сахарный диабет, СМП — скорая медицинская помощь (служба), ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистая система, ФР — фактор(-ы) риска.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Влияние гелиогеофизических и природно-климатических факторов, особенно изменение их параметров, на здоровье человека многогранно и неоднозначно.
- Сердечно-сосудистые заболевания уже много лет являются доминирующими в структуре смертности во всем мире.
- Возникновение природных аномалий приводит к развитию острых сердечно-сосудистых событий и декомпенсации хронических заболеваний.

Что добавляют результаты исследования?

- Гелиогеофизические и природно-климатические факторы можно рассматривать как немодифицируемые факторы риска возникновения и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии.
- Определено, что основными индивидуальными факторами, повышающими риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений на фоне воздействия гелиогеофизических и природно-климатических факторов, являются сахарный диабет, мужской пол и пожилой возраст.
- Минимальные изменения температуры, магнитного поля или атмосферного давления, взятые по отдельности, оказывают незначительное влияние на организм человека, тогда как совместное влияние этих факторов приводит к выраженному нарушению деятельности сердечно-сосудистой системы.

Key messages

What is already known about the subject?

- The influence of heliogeophysical, natural and climatic factors, especially changes in their parameters, on human health is multifaceted and ambiguous.
- Cardiovascular diseases have been the dominant cause of death worldwide for many years.
- Natural anomalies lead to the development of acute cardiovascular events and decompensation of chronic diseases.

What might this study add?

- Heliogeophysical and climatic factors can be considered as non-modifiable risk factors for the occurrence and progression of cardiovascular disease.
- The main individual factors that increase the risk of cardiovascular events against the background of exposure to heliogeophysical and climatic factors are diabetes, male sex and old age.
- Minimal changes in temperature, magnetic field or atmospheric pressure, taken separately, have little effect on the human body, while its combined effect leads to severe cardiovascular disorders.

Введение

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти людей во всем мире. С 2000г количество смертей от ССЗ увеличилось на 25,3% и в 2016г составило 17,9 млн человек (31% от общего количества умерших)^{1,2}, [1, 2]. Число умерших всех возрастов в Российской Федерации по причине ССЗ в 2021г составило 933986 человек, из которых 114246 умерло в трудоспособном возрасте (30,1% от всех умерших в трудоспособном возрасте). Для сравнения от новообразований умерло 272032 человек, из которых 57503 являлись лицами трудоспособного возраста (15,1% от всех умерших трудоспособного возраста)³. Только с 2011 по 2021гг в Российской Федерации было выявлено 48 млн новых случаев заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС), что говорит о их высокой распространенности⁴.

Основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (MACE, Major Adverse Cardiovascular Events) требуют слаженной работы скорой медицинской помощи (СМП) и регионального сосудистого центра. Однако за последние 10 лет количество станций и отделений СМП по всей стране уменьшилось с 2912 до 2035 (т.е. сократилось на 30%), при этом количество вызовов с 50,3 млн человек уменьшилось лишь до 46,9 млн человек (7%)⁵. Высокая смертность от ССЗ, несмотря на проводимые мероприятия, оставляет в Российской Федерации в группе стран с очень высоким риском, в которых смертность на 100 тыс. составляет среди мужчин >450 человек и >350 среди женщин [3, 4].

Несмотря на широкомасштабные исследования общеизвестных факторов риска (ФР) ССЗ, существует недооцененное влияние природно-климатических факторов. Так, комиссия журнала Lancet по здравоохранению и изменению климата в 2009г заявила, что самой большой проблемой для здоровья в XXIв является изменение климата [5]. Согласно прогнозам [6], дальнейшее ухудшение климата приведет к росту острых ССЗ. В связи с этим более углубленное изучение атмосферных, климатических факторов и оценка их влияния на здоровье человека может помочь в разработке новых стратегий профилактики ССЗ.

Большой вклад в изучение изменений климата и влияния этих изменений на организм человека внесли китайские ученые [7–11]. В исследовании 2022г зарегистрировано увеличение количества дней жаркой погоды на территории Китая в два раза при сравнении этого показателя за 1960 и 2018гг, соответственно. При этом отмечено увеличение как числа дней с высокой температурой окружающей среды (так называемых "волн"), так и частоты этих эпизодов. В среднем, продолжительность волн жаркой погоды возросла на 10,8 дней. Кроме того, >10% тепловых волн стали сопровождаться продолжительными периодами засухи [8]. Представленные результаты исследований согласуются с отчетами МГЭИК (Межправительственная группа экспертов по изменению климата (Intergovernmental Panel on Climate Change, IPCC) — организации, созданной для оценки риска изменения климата, вызванного техногенными факторами (действиями человека). Вероятнее всего, причиной этих изменений климата явился антропогенный фактор.

Цель настоящего обзора — представить анализ современных данных, отражающих влияние гелиогеофизических и природно-климатических факторов на ССС человека.

Материал и методы

В работе был проведен несистематический обзор отечественных и зарубежных исследований, которые показывают влияние природно-климатических и гелиогеофизических факторов на обострение заболеваний ССС. Проанализировано влияние на ССС человека таких факторов, как температура окружающей среды, атмосферное давление, геомагнитные индексы, а также индексы космической погоды.

В рамках настоящей работы под термином "гелиогеофизические факторы" понимают комплекс физических факторов, влияющих на организм человека и связанных с солнечной активностью, вращением Земли, флуктуациями геомагнитных полей, особенностями строения и состояния атмосферы, а под термином "природно-климатические факторы" подразумеваются температура, атмосферное давление, влажность воздуха. Гелиогеофизические факторы могут влиять на природно-климатические, однако природа этих влияний не однонаправленна, поэтому уместно рассматривать эти две группы факторов как самостоятельные. Были проанализированы многочисленные исходы влияния изучаемых факторов на ССС, такие, как смерть, нарушение ритма сердца, возникновение острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и острого коронарного синдрома (ОКС), количество госпитализаций и обращений в экстренные службы и др. Поиск публикаций проводился в наукометрических базах PubMed, Elibrary.ru, а также в поисковой системе Google Scholar. Использованы ключевые слова: (heliogeophysical factors) or (natural and climatic factors) or (myocardial infarction) or (stroke) or (complication of cardiovascular diseases) or (solar activity) or (magnetic storms). Период поиска 2010–2023гг. Более ран-

¹ World health statistics 2022: monitoring health for the SDGs sustainable development goals. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240051157>.

² World health statistics 2016: monitoring health for the SDGs sustainable development goals. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565264>.

³ Росстат. Число умерших по причинам смерти: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/demo24-2_2021.xlsx.

⁴ Росстат. Заболеваемость населения по основным классам болезней: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/zdr2-1.xls>.

⁵ Росстат. Обслуживание населения скорой медицинской помощью: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/zdr1-6%20xls.xls>.

ние работы представлены в обзоре ввиду высокой информативной ценности по исследуемой теме.

Результаты

Влияние температуры на ССС человека

Известно, что "метеочувствительными", т.е. болезненно реагирующими на изменения погодных условий, являются около половины условно здоровых людей. При этом среди лиц, страдающих различными хроническими заболеваниями, метеочувствительность распространена гораздо выше [12]. Температура окружающей среды, как один из природно-климатических факторов, безусловно, оказывает влияние на самочувствие человека в частности и на его состояние здоровья в целом. Воздействие внешнего температурного фактора на ССС реализуется через изменение тонуса кровеносных сосудов, системы гемостаза и повышение уровня биомаркеров воспалительного процесса [13]. Кроме влияния на физиологические процессы в организме, высокая температура окружающей среды воздействует и на эмоциональный фон человека. Психологическое восприятие высокой температуры не уступает по значимости, а иногда и превосходит физиологические эффекты жаркой погоды [14].

В результате анализа 1,6 млн телефонных обращений, поступивших в экстренные службы Гонконга, были выделены определенные группы людей, которым чаще требовалась экстренная медицинская помощь. Это были лица женского пола, пожилого возраста и условно здоровые люди, у которых в анамнезе не было сахарного диабета (СД), артериальной гипертензии (АГ) и перенесенного ОНМК [7]. Как показывают эти исследования, температурный фактор значимо влияет на состояние здоровья населения, приводя к обострению ССЗ и повышению летальности.

В единственном обсервационном исследовании, проведенном на территории нескольких европейских государств, выявлены связи между атмосферными факторами и частотой госпитализаций по поводу ССЗ. В течение 5 лет на каждой из изученных территорий определены сильные связи между ССЗ, СД, гиперлипидемией — с одной стороны, и температурой окружающей среды — с другой [6].

Последнее десятилетие ознаменовалось появлением исследований с использованием миллионных регистров и выборок, что существенно повысило качество и уровень выполняемых работ. Во многих систематических обзорах и метаанализах определена устойчивая обратная связь J-образной формы между температурой и сердечно-сосудистыми событиями [15-18].

В связи с этим интересно отметить, что меняется не только климат на планете, но и реагирование человека в ответ на изменения погодных

условий, в частности, на повышение температуры окружающей среды. Риск инфаркта миокарда (ИМ) на фоне высоких температур в 1987-2000гг был ниже, чем в 2001-2014гг [19]. В ближайшее время прогнозируются все более частые и продолжительные периоды высоких температур [20]. В перспективе ожидается сохранение высокого роста числа обострений хронических заболеваний вслед за изменениями климата, которые будут сопровождаться, кроме того, дальнейшим загрязнением атмосферы, мировым голодом и экстремальными погодными явлениями [7, 13]. За 2000г изменение климата во всем мире привело к >150 тыс. случаев смерти от различных заболеваний [21].

Сопоставление природно-климатических параметров с уровнем смертности (~2 млн случаев смерти от всех причин) в 272 городах в Китае позволили продемонстрировать J-образную связь между показателями температуры и смертностью в 5 климатических зонах. Уровень минимальной смертности соответствовал диапазону 21,6-23,7° С, причем риск смерти увеличивался при низких температурах (-1,4° С) с отсрочкой до 14 дней, в отличие от высоких температур (29° С) с задержкой на 0-3 дня от момента изменения температуры. При этом риск смерти от ОНМК по геморрагическому типу, связанный с низкими температурами, был выше, чем от ишемического инсульта [22]. Также следует отметить исследования, показывающие, что тромбоз центральной артерии сетчатки в 30% случаев может являться предиктором ОНМК. Имеются работы, подтверждающие зависимость возникновения тромбоза сосудов сетчатки от погодных условий. Это отражает общность механизмов нарушения кровообращения головного мозга и глаза [23, 24].

Аналогичные тенденции в виде более значимого влияния низких температур на риск ОНМК отмечены и в отечественной литературе. Однако риск развития ИМ был больше связан с повышением температуры [25]. При анализе 8 млн случаев госпитализации по поводу ССЗ выявлено, что повышение температуры на 1° С увеличивало число госпитализаций на 0,31-0,82% по поводу таких заболеваний, как ишемическая болезнь сердца (ИБС), ОНМК, хроническая сердечная недостаточность и нарушения ритма, при этом время от повышения температуры до возникновения осложнений и последующей госпитализации, в среднем, составляло 0-1 день [26].

Подобные результаты получены при анализе данных более чем из 30 городов Китая. Установлено, что повышение температуры на 1° С увеличивало смертность от ССЗ на 0,60% (0,25-0,94%) [27]. В другом исследовании обнаруживается риск возникновения ССЗ, которые развивались спустя несколько часов после изменения температуры, тогда

как ИМ и остановка сердца происходили в более короткие сроки [28]. Следует отметить, что ~15% случаев теплового удара у пациентов с ИМ заканчивается летально.

Вместе с тем, имеются исследования, изучающие влияние не только температуры окружающего воздушного пространства, но учитывающие и сам состав последнего. При дополнительном учете концентраций таких составляющих атмосферы, как CO_2 , NO_2 и мельчайших частиц размером от 0,001 до 2,5 мкм — РМ 2.5 (это мелкодисперсная пыль и аэрозоль, размер которых составляет от 0,001 до 2,5 мкм (1 мкм — это 0,000 001 м), связь температуры и летальности снижалась. Но все же влияние жаркой погоды на ССЗ подтверждено и в данной работе, хотя степень этого влияния была ниже, чем в других аналогичных исследованиях [26, 29]. В связи с этим можно отметить, что при совместном анализе двух природно-климатических факторов популяционный риск развития неотложных состояний в виде дополнительных обращений в СМП достигал ~4000 случаев [30].

Обсуждение проблемы неотложных состояний на фоне изменений температуры окружающей среды следует рассматривать и с точки зрения доступности специализированной медицинской помощи. Особенно это актуально в отношении ИМ в связи с его значительной распространенностью и высокой летальностью. Согласно новому исследованию, лица, проживающие в пригородных районах Аугсбурга (университетский город на юго-западе Германии), имели более высокий риск развития ИМ, который был связан с колебаниями температуры, по сравнению с городскими жителями. Безусловно, на исход острой коронарной патологии оказывала влияние степень доступности медицинских центров с возможностью проведения чрескожного коронарного вмешательства по месту госпитализации. В то же время, наличие сопутствующего СД повышало число случаев ИМ, произошедших на фоне изменений температуры окружающей среды [19]. Эти данные подтверждают и Boussousou N, et al. [6]. Наряду с этим установлено, что ИМ тяжелой степени, возникший на фоне повышенной температуры и значительного загрязнения воздуха, наиболее часто выявлялся среди городского населения, проживающего в центре города, нежели у лиц, живущих в пригородных районах, тем самым образуя форму распространения в виде пончика [31].

В одной из работ после выполнения систематического поиска было проанализировано >100 тыс. статей. В результате установлено, что ИМ развивается спустя некоторое время после воздействия низких температур, однако возникает почти сразу на фоне высокой температуры окружающего воздуха. Авторы также отмечают, что разные климатические зоны имеют разную степень связи ИМ с темпера-

турными изменениями [32]. Анализ работ, проведенных в 8 странах, позволил оценить разные климатические зоны по степени влияния на развитие ОКС. На популяции в 1 млн человек была показана значительная связь между ИМ и экстремальной жарой или холодом. Более подверженными влиянию температуры оказались лица мужского пола и пожилые пациенты [33]. В другом крупном исследовании проанализированы систематические обзоры, метаанализы, работы с логистической регрессией, корреляционным анализом, нелинейной моделью распределенного запаздывания, многоступенчатым регрессионным анализом. В общей сложности обзор включил 22 работы, в которых рассматривалось количество госпитализаций по поводу ИМ, ишемического инсульта и других ССЗ. У всех перечисленных заболеваний была обнаружена связь с высокой температурой [34]. Связи, изучаемые в другом исследовании, устанавливают влияние низких температур на возникновение ИМ. Однако остается неясно, какая именно низкая температура больше всего влияет на риск ИМ [35]. При оценке ~800 тыс. случаев госпитализации по поводу ИМ в Нью-Йорке было обнаружено влияние почасового повышения температур, где меньший риск определялся в ранние часы. При наблюдаемом диапазоне от -29 до 39°C , ИМ был положительно связан с температурой окружающей среды, наблюдавшейся в течение 6 часов до ИМ. Стоит отметить, что средний возраст участников составлял 70 лет со стандартным отклонением 15 лет, т.е. 68% изученных были в возрасте 55–85 лет [36]. В 2022г проведено 2 уникальных исследования, анализирующих ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST. Было показано, что увеличение числа случаев ИМ без подъема ST происходило в дни высоких температур. Предрасполагающими факторами оказались мужской пол, возраст >65 лет, гиперлипидемия и отсутствие в анамнезе курения, ИБС, гипертонии и СД, что, конечно, вызывает интерес и требует дополнительного изучения [37]. По данным Kobayashi S, et al, ИМ с подъемом сегмента ST не был связан с низкими температурами, но температура в дни ИМ была статистически значимо ниже ($p=0,001$), чем накануне. Также обнаружена связь между ИМ и температурными колебаниями у пожилых людей ($p=0,003$) и отсутствие таковой у лиц молодого возраста ($p=0,171$). Разница наблюдалась и по половому признаку (мужчины $p=0,002$; женщины $p=0,169$) [38]. Годом ранее было выявлено выраженное влияние на риск ИМ с подъемом ST погодных условий и загрязнения окружающей среды [39]. Авторы отметили высокую прогностическую ценность температурных значений и показателей загрязнения окружающей среды в оценке риска развития ИМ с подъемом ST.

Таким образом, температура окружающей среды существенно влияет на здоровье человека и ССС.

В многочисленных исследованиях последних лет обнаружены уникальные, ранее неизвестные факты. Несмотря на большое количество исследований и регистров, полученная информация носит описательный характер, не сопровождается практическими рекомендациями в плане прогнозирования развития ССЗ и их осложнений, а также снижения смертности в зависимости от изменения температур. Имеющиеся профилактические рекомендации редко имеют доказательную основу и не всегда применимы на практике.

Влияние атмосферного давления на ССС

Влияние атмосферного давления на организм человека многогранно и неоднозначно. Имеются данные об индивидуальной субъективной переносимости различных уровней и перепадов атмосферного давления в зависимости от времени года [40]. Однако следует подчеркнуть, что среди природно-климатических факторов именно атмосферное давление является самым значимым ФР обострения ССЗ [41]. Из всех имеющихся работ особого внимания заслуживает проект MONICA (программа Всемирной организации здравоохранения "Мониторирование тенденций заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и факторов, их определяющих") [42], координируемый ВОЗ. При оценке 257 тыс. человек за 10-летний период была обнаружена V-образная связь, в которой минимальная смертность от ИМ и других коронарных заболеваний соответствовала 1016 мбар (760 мм рт.ст.). В исследовании обнаружено, что снижение атмосферного давления на 10 мбар (7,5 мм рт.ст.) увеличивало частоту коронарных событий на 12%, смертность на 8%, тогда как повышение давления на 10 мбар увеличивало коронарные события на 11% и смертность на 18%. Подобные крупные работы проводились и в России. Обнаружено, что в дни, когда перепады атмосферного давления составляли 12 мм рт.ст., имели место следующие явления: среднее количество обращений по причине повышения артериального давления (АД) увеличивалось на 30%, развития ОНМК — на 40%, ССЗ, осложненных хронической сердечной недостаточностью, — на 50%, случаев стабильной стенокардии напряжения — на 20% [43].

Следует подчеркнуть, что, несмотря на высокую вариабельность атмосферного давления в течение суток, многие исследователи оценивали его влияние на состояние здоровья, исходя из средних значений этого погодного фактора за определенный месяц или даже за сезон года. Это, безусловно, снижает убедительность данных. Тем не менее, ряд корректно выполненных исследований позволил выявить существенные закономерности. Была обнаружена высокая частота ИМ при атмосферном давлении <750 мм рт.ст. [44]. В другом исследовании выявлен рост случаев ОНМК по геморрагическому типу при атмосферном давлении >766 мм

рт.ст., причем сосудистые мозговые катастрофы происходили спустя сутки после повышения атмосферного давления [45, 46].

В современных исследованиях выявлены убедительные корреляции ($p=0,0083$) между изменением атмосферного давления и увеличением числа случаев ССЗ, в среднем через 1,5 дня после понижения атмосферного давления [47-50]. В исследовании 2020г отмечается значительное влияние атмосферного давления на течение АГ у мужчин и пожилых людей с задержкой в 1 день, тогда как женщины реагировали с задержкой в 4 дня. Интересно, что пациенты обоих полов моложе 45 лет не реагировали на изменение атмосферного давления [41]. По данным Charach L, et al. также установлено, что из всех природно-климатических факторов атмосферное давление является самым значимым ФР осложнений гипертонической болезни [51]. Авторы приходят к выводу, что в периоды с низким атмосферным давлением требуется соблюдать более строгий контроль АД путем подбора адекватных доз антигипертензивных препаратов. Кроме связи с АГ была установлена связь между разрывом аневризмы аорты и изменениями атмосферного давления, причем эта связь являлась более сильной, чем отношения со среднесуточными изменениями температуры [52].

Таким образом, выявление и изучение подобных связей может дать ключ к пониманию биологических механизмов, лежащих в основе влияния атмосферного давления на состояние здоровья человека, в частности на его ССС. К примеру, подобные разработки проведены в Японии. При создании мультисенсорной системы мониторинга АД ученые учитывают воздействие на него температуры и атмосферного давления. Данная разработка входит в национальную программу Японии [53].

Влияние гелиогеофизических факторов на ССС

Новые технические и цифровые возможности позволяют расширить и углубить представление о влиянии геомагнитных возмущений на организм человека. В одном из последних исследований обнаружена сердечно-сосудистая реакция в ответ на воссозданную магнитную аномалию [54]. Подобные результаты получены >80 лет назад, но подтверждение их с помощью современных методов исследования позволяет с большей уверенностью доверять предшествующим научным трудам. В одном из исследований показано, что возникновение магнитной аномалии на Земле отсрочено, в среднем, на 40 ч [55]. Одно из современных исследований, связанных с прогнозированием неотложных состояний терапевтического профиля, показало, что резкий подъем АД возникает, в среднем, за 3 дня до аномалий на солнце. ИМ и ОНМК возникают в течение суток после активного выброса коронарной массы [25].

Работы литовских исследователей под руководством Vencloviene J заслуживают особого внимания. В исследовании 2016г обнаружены связи между гелиогеофизической активностью и госпитализациями по поводу ИМ. Поправка на сезонность и дни недели с использованием регрессионного анализа Пуассона позволили улучшить прогностическую ценность разработанной модели. В течение различных 2-летних циклов обнаружено, что геомагнитная буря, протонные события, а также X-вспышки увеличивают риск госпитализации по поводу ИМ на 17-52% [56]. У пациентов с ожирением и постоянной формой фибрилляции предсердий также повышался риск острой коронарной патологии в дни геомагнитного возмущения. Риск возникновения фибрилляции желудочков тоже был достоверно связан с геомагнитными изменениями и быстрым солнечным ветром [57]. Кроме того, была обнаружена отсроченность острых сердечно-сосудистых событий, в среднем, на 2 дня. Возможно, эти клинические проявления связаны с тем, что магнитное возмущение Земли провоцирует изменения в собственном электромагнитном поле человека. Так, обнаружено, что нарушение возбудимости миокарда чаще коррелирует с сильным геомагнитным влиянием в отличие от нарушений автоматизма [52]. В российском исследовании при анализе ~10 тыс. сердечно-сосудистых событий, произошедших за 8-летний период наблюдений, получены положительные корреляции между Kp-индексом (показатель, характеризующий геомагнитную активность и классифицирующий геомагнитные бури; он представляет собой отклонение магнитного поля Земли от нормы в течение 3-часового интервала) и случаями ОКС и ОНМК [58].

Команда исследователей под руководством профессора Stoupe E (Медицинский центр им. Рабина, Израиль) обнаружила связь различных видов тропонина (Tn) с гелиогеофизическими событиями. Так, изменение уровня тропонина T у лиц с подозрением на ИМ имело прямую сильную корреляционную связь с геомагнитной бурей ($r=0,77$, $p=0,0021$). Уровень тропонина I статистически значимо связан с индексами солнечной активности и индексами инсоляции [59]. Канадские исследователи также установили связь между увеличением смертности от ССЗ и таким ФР, как гипертоническая болезнь. В исследовании обнаружено влияние бета-плазмы солнечного ветра и геомагнитных бурь на увеличение показателей ежегодной смертности [60]. Швейцарские ученые при изучении 1 тыс. человек, у которых обнаружены разрывы аневризм сосудов головного мозга, подтвердили возможную связь между разрывом аневризм и солнечной активностью. За 2-летний период наблюдения за пациентами, получавшими

лечение в 7 медицинских центрах Швейцарии, был отмечен рост числа госпитализаций в связи с числом и площадью солнечных пятен, а также потоком радиоизлучения, выраженным через индекс F10.7 (индекс интегральной солнечной активности; характеризует среднесуточный поток радиоизлучения Солнца, регистрируемый на длине волны 10.7 см (2800 МГц)). Проведение регрессионного анализа показало, что каждое увеличение F10.7 на 1 единицу увеличивало количество случаев разрыва аневризмы почти на 1% [61]. Недавние результаты, полученные в Чехии, также выявили различные связи между геомагнитной активностью Земли и солнечным излучением. Так, было показано, что индексы Kp, потоки солнечных протонов и F10.7 оказывают влияние на количество смертей от сердечно-сосудистой патологии в те дни, когда эти индексы были высокими. В данном исследовании также обнаружено влияние Солнца на состояние человека после геомагнитного события, а не до него [62]. Эти же авторы доказывают роль солнечных аномалий в развитии неврологических событий даже в большей мере, чем кардиологических [55]. В другом исследовании удалось выявить различное восприятие изменений магнитного поля в зависимости от пола, т.е. отдельно мужчинами и женщинами [63]. В экспериментальном исследовании специалисты из Азербайджана смогли дать оценку влияния различных по силе геомагнитных аномалий. Активизирующими свойствами на функциональную активность мозга обладали минимальные или средние по силе геомагнитные возмущения. Угнетающее действие продемонстрировали именно сильные геомагнитные нагрузки. Так, наблюдалось снижение функциональности мозга, выраженное торможение и влияние на настроение [64].

Имеются работы об особенностях влияния солнечной активности в различных географических зонах. Так, Хаснулин В. И. и др. в своей работе изучали здоровье населения Севера России, где обнаружили связи между геомагнитными возмущениями и электрофизиологической деятельностью сердца у пациентов. Объяснением этому может служить разреженность собственного магнитного поля Земли в высоких широтах, когда как его основной массив сконцентрирован на экваторе, поэтому внешнее воздействие солнечных выбросов на севере более чувствительно ввиду отсутствия сильного сопротивления со стороны земного поля. При сравнении электрокардиограмм до и после бури обнаружено, что электрическая ось сердца смещается влево во время погодной аномалии [65]. Об особенностях географического влияния также говорят чешские ученые, определяющие роль ионосферных параметров как более чувствительный прогностический показатель смерти от ССЗ [66].

Следует отметить, что в условиях северных широт свое влияние на вышеуказанное нарушение имеет извращенная нейрогуморальная реакция [67].

Таким образом, продемонстрировано многогранное влияние солнечной активности, которая представляет собой гравитационно-электромагнитное явление, на сердце и ССС человека. Его воздействие на "здоровое" сердце не является патологическим, но хронические заболевания, а также интенсивная нагрузка на миокард в период магнитной аномалии способны критически нарушить функцию сердца.

Заключение

Эпидемиологические исследования, проведенные в разных странах, убедительно продемонстрировали связь между обострением ССЗ и гелиогеофизическими и природно-климатическими факторами окружающей среды. Авторитетные научные медицинские издания, такие как *Lancet*, отмечают весомую роль этих факторов в повышении риска смерти от разных причин, в т.ч. от ССЗ [5].

Из всего многообразия природных факторов, влияющих на здоровье человека, мы сделали акцент на изучение воздействия температурных факторов, колебания атмосферного давления и на эффект воздействия солнечной радиации. По данным литературы, эти факторы наиболее универсальны и значимы как ФР возникновения ССЗ, обострения уже имеющейся сердечно-сосудистой патологии, а также развития осложнений заболеваний ССС. При этом следует учитывать особенность влияния этих факторов в исходно разных климатических зонах. В перспективе прогнозируется дальнейшее усиление погодных аномалий в связи с влиянием антропогенного фактора. Лидирующее положение среди причин высокой летальности в первую очередь занимают ИМ и ОНМК. Исходы последних во многом зависят от степени доступности неотложной медицинской помощи и своевременности выполнения реваскуляризации миокарда и головного мозга.

Литература/References

1. Roth GA, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2018;392(10159):1736-88. doi:10.1016/S0140-6736(18)32203-7.
2. Zhang L, Tong Z, Han R, et al. Regional, and National Burdens of Ischemic Heart Disease Attributable to Smoking from 1990 to 2019. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(3):e028193. doi:10.1161/JAHA.122.028193.
3. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484.
4. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Kardiol Pol*. 2016;74(9):821-36. doi:10.5603/KP.2016.0120.
5. Costello A, Abbas M, Allen A, et al. Managing the health effects of climate change: *Lancet* and University College London Institute for Global Health Commission. *Lancet*. 2009;373(9676):1693-733. doi:10.1016/S0140-6736(09)60935-1.
6. Boussousou N, Boussousou M, Merész G, et al. Complex effects of atmospheric parameters on acute cardiovascular diseases and major cardiovascular risk factors: data from the CardiometeorologySM study. *Sci Rep*. 2019;9(1):1-9. doi:10.1038/s41598-019-42830-6.
7. Wong HT, Chiu MYL, Wu CST, et al. The influence of weather on health-related help-seeking behavior of senior citizens in Hong

В связи с вышеперечисленным представляется актуальной разработка систем прогнозирования возникновения острой сердечной и церебральной патологии с учетом влияния климатических и атмосферных факторов в качестве ФР ССЗ. Полученные данные должны учитываться системой здравоохранения региона с целью обеспечения населения силами и средствами неотложной медицинской помощи, особенно в "неблагоприятные" по природно-климатическим и гелиогеофизическим показателям дни. Однако огромные массивы данных, получаемых из множества климатических моделей и зондов, выросли из сотен терабайт в петабайтные значения. Так, по оценкам МГЭИК, к 2030г объем данных достигнет >300 петабайт, что потребует применения новых методов оценки, отличающихся своей сложностью и, адекватностью поставленным задачам [68, 69]. К таким методам можно отнести классическую модель авторегрессионной интегрированной скользящей средней, экспоненциальное сглаживание, множественную регрессию, сингулярный спектральный анализ, двухсезонный Холт-Винтер, тригонометрическое преобразование сезонных тенденций с учетом ошибок авторегрессионной интегрированной скользящей средней, нейронные сети, а также такие расширенные версии, как сезонное авторегрессионное интегрированное скользящее среднее и сезонные авторегрессионные интегрированные скользящие средние с экзогенными регрессорами [70-74].

Необходимо разработать систему оповещения населения и медицинских работников о надвигающихся погодных аномалиях с целью профилактики обострения ССЗ в виде рекомендаций по временному усилению медикаментозной терапии и соблюдению щадящего двигательного режима с исключением психоэмоционального перенапряжения.

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

- Kong. *Int J Biometeorol*. 2015;59:373-76. doi:10.1007/s00484-014-0831-7.
8. He BJ, Wang J, Zhu J, et al. Beating the urban heat: Situation, background, impacts and the way forward in China. *Renew Sust Energ Rev*. 2022;161:112350. doi:10.1016/j.rser.2022.112350.
9. Lee YC, Chen YS, Chen AY. Lagrangian dual decomposition for the ambulance relocation and routing considering stochastic demand with the truncated Poisson. *Transp Res. B: Methodol*. 2022;157:1-23. doi:10.1016/j.trb.2021.12.016.
10. Wong HT, Lai PC. Weather inference and daily demand for emergency ambulance services. *Emerg Med J*. 2012;29(1):60-4. doi:10.1136/emj.2010.096701.
11. Zhang J, Gou Z, Cheng B, et al. A study of physical factors influencing park cooling intensities and their effects in different time of the day. *J Therm Biol*. 2022;109:103336. doi:10.1016/j.jtherbio.2022.103336.
12. Uyanaeva AI, Tupitsyna YuYu, Rassulova MA, et al. The influence of climate and weather on the mechanisms of formation of increased weather sensitivity (review). *Questions of balneology, physiotherapy and therapeutic physical culture. Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoj fizicheskoy kul'tury*. 2016;93(5):52-7. (In Russ.) Уянаева А.И., Тупицына Ю.Ю., Рассулова М.А. и др. Влияние климата и погоды на механизмы формирования повышенной метеочувствительности (обзор). *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2016;93(5):52-7. doi:10.17116/kurort2016552-57.
13. Cai J, Meng X, Wang C, et al. The cold effects on circulatory inflammation, thrombosis and vasoconstriction in type 2 diabetic patients. *Sci Total Environ*. 2016;568:271-77. doi:10.1016/j.scitotenv.2016.06.030.
14. He BJ, Zhao D, Dong X, et al. Perception, physiological and psychological impacts, adaptive awareness and knowledge, and climate justice under urban heat: A study in extremely hot-humid Chongqing, China. *Sustain Cities Soc*. 2022;79:103685. doi:10.1016/j.scs.2022.103685.
15. Turner LR, Barnett AG, Connell D, et al. Ambient temperature and cardiorespiratory morbidity: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol*. 2012;23(4):594-606. doi:10.1097/EDE.0b013e3182572795.
16. Kuzmenko NV, Tsyrlin VA, Pliss MG, et al. Seasonal dynamics of myocardial infarctions in regions with different types of a climate: a meta-analysis. *Egypt Heart J*. 2022;74(1):84. doi:10.1186/s43044-022-00322-5.
17. Song X, Wang S, Hu Y, et al. Impact of ambient temperature on morbidity and mortality: an overview of reviews. *Sci Total Environ*. 2017;586:241-54. doi:10.1016/j.scitotenv.2017.01.212.
18. Moghadamnia MT, Ardalan A, Mesdaghinia A, et al. Ambient temperature and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *Peer J*. 2017;5:e3574. doi:10.7717/peerj.3574.
19. Chen K, Breithner S, Wolf K, et al. Temporal variations in the triggering of myocardial infarction by air temperature in Augsburg, Germany, 1987-2014. *Eur Heart J*. 2019;40(20):1600-08. doi:10.1093/eurheartj/ehz116.
20. Ebi KL, Capon A, Berry P, et al. Hot weather and heat extremes: health risks. *Lancet*. 2021;398(10301):698-708. doi:10.1016/S0140-6736(21)01208-3.
21. Sheffield PE, Landrigan PJ. Global climate change and children's health: treats and strategies for prevention. *Environ. Health Perspect*. 2011;119(3):291-98. doi:10.1289/ehp.1002233.
22. Chen R, Yin P, Wang L, Liu C, et al. Association between ambient temperature and mortality risk and burden: time series study in 272 main Chinese cities. *BMJ*. 2018;363. doi:10.1136/bmj.k4306.
23. Cheng HC, Pan RH, Yeh HJ, et al. Ambient air pollution and the risk of central retinal artery occlusion. *Ophthalmol*. 2016;123(12):2603-9. doi:10.1016/j.ophtha.2016.08.046.
24. Matsuzawa M, Sakanishi Y, Ebihara N. Seasonal variation in the occurrence of retinal vein occlusion: a 4-year cross-sectional study. *BMC Ophthalmol*. 2020;20:1-7. doi:10.1186/s12886-020-01534-6.
25. Togboev KT. Prognostic value of climatic and meteorological factors in the development of urgent therapeutic conditions. *Biology and Integrative medicine*. 2017;1:158-67. (In Russ.) Тогбоев К.Т. Прогностическое значение климатометеорологических факторов в развитии неотложных терапевтических состояний. *Биология и интегративная медицина*. 2017;1:158-67.
26. Tian Y, Liu H, Si Y, et al. Association between temperature variability and daily hospital admissions for cause-specific cardiovascular disease in urban China: a national time-series study. *PLoS Med*. 2019;16(1):e1002738. doi:10.1371/journal.pmed.1002738.
27. Yang J, Yin P, Sun J, et al. Heatwave and mortality in 31 major Chinese cities: definition, vulnerability and implications. *Sci Total Environ*. 2019;649:695-702. doi:10.1016/j.scitotenv.2018.08.332.
28. Wu K, Ho HC, Su H, et al. A systematic review and meta-analysis of intraday effects of ambient air pollution and temperature on cardiorespiratory morbidities: First few hours of exposure matters to life. *EBioMedicine*. 2022;86:104327. doi:10.1016/j.ebiom.2022.104327.
29. Luo K, Li R, Wang Z, et al. Effect modification of the association between temperature variability and daily cardiovascular mortality by air pollutants in three Chinese cities. *Environ Pollut*. 2017;230:989-99. doi:10.1016/j.envpol.2017.07.045.
30. Tsallagova RB, Kopitenkova OI, Makoeva FK, et al. Assessment of the health risk of the population with diseases of the circulatory system under adverse weather conditions. *Hygiene and sanitation*. 2020;99(5):488-92. (In Russ.) Цаллагова Р.Б., Копытенкова О.И., Макоева Ф.К., Наниева А.П. Оценка риска здоровью населения с болезнями органов кровообращения при неблагоприятных погодных условиях. *Гигиена и санитария*. 2020;99(5):488-92. doi:10.33029/0016-9900-2020-99-5-488-492.
31. Yao Y, Yin H, Xu C, et al. Assessing myocardial infarction severity from the urban environment perspective in Wuhan, China. *J Environ Manage*. 2022;317:115438. doi:10.1016/j.jenvman.2022.115438.
32. Sun Z, Chen C, Xu D, et al. Effects of ambient temperature on myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. *Environ Pollut*. 2018;241:1106-14. doi:10.1016/j.envpol.2018.06.045.
33. Wu Q, Yang M, Wu K, et al. Abnormal ambient temperature change increases the risk of out-of-hospital cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis of exposure types, risk, and vulnerable populations. *Sci Total Environ*. 2023;861:160554. doi:10.1016/j.scitotenv.2022.160554.
34. Cicci KR, Maltby A, Clemens KK, et al. High Temperatures and Cardiovascular-Related Morbidity: A Scoping Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(18):11243. doi:10.3390/ijerph191811243.
35. Furukawa Y. Meteorological factors and seasonal variations in the risk of acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2019;294:13-4. doi:10.1016/j.ijcard.2019.07.089.
36. Rowland ST, Boehme AK, Rush J, et al. Can ultra short-term changes in ambient temperature trigger myocardial infarction. *Environ Int*. 2020;143:105910. doi:10.1016/j.envint.2020.105910.
37. Koo GP, Zheng H, Pek PP, et al. Clustering of Environmental Parameters and the Risk of Acute Myocardial Infarction. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(14):8476. doi:10.3390/ijerph19148476.

38. Kobayashi S, Sakakura K, Jinnouchi H, et al. Influence of daily temperature on the occurrence of ST-elevation myocardial infarction. *J Cardiol*. 2022;21:S0914-5087(22)00322-7. doi:10.1016/j.jcc.2022.12.005.
39. Biondi-Zoccai G, Frati G, Gaspardone A, et al. Impact of environmental pollution and weather changes on the incidence of ST-elevation myocardial infarction. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28(13):1501-07. doi:10.1177/2047487320928450.
40. Styra D, Usovaite A, Damauskaite J, Juozulynas A. Leaps in cardiovascular diseases after a decrease of hard cosmic ray flux and atmospheric pressure in Vilnius city in 2004-2007. *Int J Biometeorol*. 2009;53:471-7. doi:10.1007/s00484-009-0234-3.
41. Ma P, Wang S, Chen L, et al. Independent influences of extreme atmospheric pressure on hypertension-related ER visits. *Air Qual Atmos Health*. 2020;13:1065-74. doi:10.1007/s11869-020-00859-x.
42. Danet S, Richard F, Montaye M, et al. Unhealthy effects of atmospheric temperature and pressure on the occurrence of myocardial infarction and coronary deaths: A 10-year survey: The Lille-World Health Organization MONICA project (Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease). *Circulation*. 1999;100(1):e1-7. doi:10.1161/01.CIR.100.1.e1.
43. Kolyagina NM, Berezhnova TA, Mamchik NP, et al. Assessment of the relationship of exacerbations of diseases of the cardiovascular system with the meteorological situation. *Hygiene and sanitation*. 2021;100(12):1350-8. (In Russ.) Колягина Н.М., Бережнова Т.А., Мамчик Н.П. и др. Оценка связи обострений болезней сердечно-сосудистой системы с метеорологической обстановкой. *Гигиена и санитария*. 2021;100(12):1350-8. doi:10.47470/0016-9900-2021-100-12-1350-58.
44. Sarna S, Romo M, Siltanen P. Myocardial infarction and weather. *Ann Clin Res*. 1977;9(4):222-32. PMID: 616207.
45. Chen ZY, Chang SF, Su CL. Weather and stroke in a subtropical area: Ilan, Taiwan. *Stroke*. 1995;26(4):569-72. doi:10.1161/01.STR.26.4.569.
46. Lejeune JP, Vinchon M, Amouyel P, et al. Association of occurrence of aneurysmal bleeding with meteorologic variations in the north of France. *Stroke*. 1994;25(2):338-41. doi:10.1161/01.STR.25.2.338.
47. Houck PD, Lethen JE, Riggs MW, et al. Relation of atmospheric pressure changes and the occurrences of acute myocardial infarction and stroke. *Am J Cardiol*. 2005;96(1):45-51. doi:10.1016/j.amjcard.2005.02.042.
48. Boussoussou N, Boussoussou M, Entz L, et al. Occurrence of acute cardiovascular diseases under different atmospheric parameters. *Orv Hetil*. 2014;155(27):1078-82. doi: 10.1556/oh.2014.29926.
49. Radišauskas R, Bernotienė G, Bacevičienė M, et al. Trends of myocardial infarction morbidity and its associations with weather conditions. *Med*. 2014;50(3):182-9. doi:10.1016/j.medic.2014.08.003.
50. Plavcová E, Kyselý J. Effects of sudden air pressure changes on hospital admissions for cardiovascular diseases in Prague, 1994-2009. *Int J Biometeorol*. 2014;58:1327-37. doi:10.1007/s00484-013-0735-y.
51. Charach L, Grosskopf I, Karniel E, et al. Meteorological Paradox: Low Atmospheric Pressure-Associated Decrease in Blood Pressure Is Accompanied by More Cardiac and Cerebrovascular Complications: Five-Year Follow-Up of Elderly Hypertensive Patients. *Atmosphere*. 2022;13(2):235. doi:10.3390/atmos13020235.
52. Al-Rashid F, Totzeck M, Saur N, et al. Global longitudinal strain is associated with better outcomes in transcatheter aortic valve replacement. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20(1):1-8. doi:10.1186/s12872-020-01556-4.
53. Kario K, Tomitani N, Kanegae H, et al. Development of a new ICT-based multisensor blood pressure monitoring system for use in hemodynamic biomarker-initiated anticipation medicine for cardiovascular disease: the national IMPACT program project. *Progr Cardiovasc Dis*. 2017;60(3):435-49. doi:10.1016/j.pcad.2017.10.002.
54. Pishchalnikov RY, Gurfinkel YI, Sarimov RM, et al. Cardiovascular response as a marker of environmental stress caused by variations in geomagnetic field and local weather. *Biomed Signal Process Control*. 2019;51:401-10. doi:10.1016/j.bspc.2019.03.005.
55. Podolská K. Changes of circulatory and nervous diseases mortality patterns during periods of exceptional solar events. *Atmosphere*. 2021;12(2):203. doi:10.3390/atmos12020203.
56. Vencloviene J, Antanaitiene J, Babarskiene R. The association between space weather conditions and emergency hospital admissions for myocardial infarction during different stages of solar activity. *J Atmos Sol-Terr Phys*. 2016;149:52-8. doi:10.1016/j.jastp.2016.09.012.
57. Kizny D, Vencloviene J, Milvidaitė I. The associations of geomagnetic storms, fast solar wind, and stream interaction regions with cardiovascular characteristic in patients with acute coronary syndrome. *Life Sci Space Res*. 2020;25:1-8. doi:10.1016/j.lssr.2020.01.002.
58. Bazhenov AA, Averina AS, Pripkop MV. The influence of heliogeophysical factors on human health. *Acta Biomedica Scientifica*. 2014;(6):125-9. (In Russ.) Баженов А.А., Аверина А.С., Прикоп М.В. Влияние гелиогеофизических факторов на здоровье человека. *Acta Biomedica Scientifica*. 2014;(6):125-9.
59. Stoupe E, Radishauskas R, Bernotiene G, et al. Blood troponin levels in acute cardiac events depends on space weather activity components (a correlative study). *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2018;29(3):257-63. doi:10.1515/jbcpp-2017-0148.
60. Caswell JM, Carniello TN, Murugan NJ. Annual incidence of mortality related to hypertensive disease in Canada and associations with heliophysical parameters. *Int J Biometeorol*. 2016;60:9-20. doi:10.1007/s00484-015-1000-3.
61. Stienen MN, Smoll NR, Battaglia M, et al. Intracranial aneurysm rupture is predicted by measures of solar activity. *World Neurosurg*. 2015;83(4):588-95. doi:10.1016/j.wneu.2014.12.021.
62. Podolská K. Circulatory and Nervous Diseases Mortality Patterns-Comparison of Geomagnetic Storms and Quiet Periods. *Atmosphere*. 2022;13(1):13. doi:10.3390/atmos13010013.
63. Bazhenov AA, Pripkop MV, Averina AS, et al. Response of biological systems to geomagnetic disturbances. *Acta Biomedica Scientifica*. 2018;3(5):126-31. (In Russ.) Баженов А.А., Прикоп М.В., Аверина А.С. и др. Отклик биологических систем на геомагнитные возмущения. *Acta Biomed Sci*. 2018;3(5):126-31. doi:10.29413/ABS.2018-3.5.18.
64. Babayev ES, Allahverdiyeva AA. Effects of geomagnetic activity variations on the physiological and psychological state of functionally healthy humans: some results of Azerbaijani studies. *Adv Space Res*. 2007;40(12):1941-51. doi:10.1016/j.asr.2007.02.099.
65. Khasnulin VI, Vilgelm VD, Voevoda MI, et al. Medical and ecological foundations of the formation, treatment and prevention of diseases in the indigenous population of the Khanty-Mansi Autonomous Okrug. *Izdatel'stvo SO RAN*. 2004: Novosibirsk 316 p. (In Russ.) Хаснулин В.И., Вильгельм В.Д., Воевода М.И. и др. Медико-экологические основы формирования, лечения и профилактики заболеваний у коренного населения Ханты-Мансийского

- автономного округа. Новосибирск: Издательство СО РАН, 2004; 316 с. ISBN: 5-93239-048-4.
66. Podolská K. The impact of ionospheric and geomagnetic changes on mortality from diseases of the circulatory system. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018;27(2):404-17. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.09.017.
67. Khasnulin VI, Shurgaya AM, Khasnulina AV, et al. *Cardiometheopathy in the North.* Novosibirsk: Izdatel'stvo SO RAN. 2000; 222 p. (In Russ.) Хаснулин В.И., Шургая А.М., Хаснулина А.В. и др. Кардиометеопатии на Севере. Новосибирск: СО РАН, 2000; 222 с. ISBN: 5-93239-013-1.
68. Overpeck JT, Meehl GA, Bony S, et al. Climate data challenges in the 21st century. *Science.* 2011;331(6018):700-2. doi:10.1126/science.1197869.
69. Taylor KE. Summarizing multiple aspects of model performance in a single diagram. *J Geophys Res: Atmos.* 2001;106(D7):7183-92. doi:10.1029/2000JD900719.
70. Chatzopoulou E, Carocho M, Di Gioia F, et al. The beneficial health effects of vegetables and wild edible greens: The case of the mediterranean diet and its sustainability. *Appl Sci.* 2020;10(24):9144. doi:10.3390/app10249144.
71. Calegari R, Fogliatto FS, Lucini FR, et al. Forecasting daily volume and acuity of patients in the emergency department. *Comput Math Methods Med.* 2016;2016:3863268. doi:10.1155/2016/3863268.
72. Whitt W, Zhang X. Forecasting arrivals and occupancy levels in an emergency department. *Oper Res Health Care.* 2019;21:1-18. doi:10.1016/j.orhc.2019.01.002.
73. Al-Azzani MA, Davari S, England TJ. An empirical investigation of forecasting methods for ambulance calls-a case study. *Health Syst.* 2021;10(4):268-85. doi:10.1080/20476965.2020.1783190.
74. Arora S, Taylor JW, Mak HY. Probabilistic forecasting of patient waiting times in an emergency department. 2020;00335. doi:10.2139/ssrn.3614760.

