

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>

№ 10, 2023

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



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

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
Добрынина Е. Ю.
Звёздкина В. Ю.
Старцев Д. С.

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: 16.11.2023

Цена свободная

©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Основан в 2002 г.

Том 22 10'2023

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

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

Профессиональное образование

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

Заместитель главного редактора

Астанина С. Ю. (Москва, Россия)

Редакция журнала

Заведующий редакцией

Минина Ю. В.

Корректор

Чекрыгина Л. Л.

Выпускающие редакторы

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

Адрес редакции: 101990, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3,
e-mail: cardiovasc.journal@yandex.ru, 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
Dobrynina E. Yu.
Zvezdkina V. Yu.
Startsev D. S.

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

Font's license № 180397 от 21.03.2018

©CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

founded in 2002

Vol.22 10'2023

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. Dzhirova (Moscow, Russia)
Anna M. Kalinina (Moscow, Russia)
Zhanna D. Kobalava (Moscow, Russia)

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

Professional education

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

Deputy Chief Editor

Svetlana Y. Astanina (Moscow, Russia)

Editorial office

Editorial Assistant

Yulia V. Minina (Moscow, Russia)

Proofreader

Chekrygina L. L. (Moscow, Russia)

Managing editors

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

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

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

Содержание

Вступительное слово

Оригинальные статьи

Артериальная гипертензия

Мангилева Т. А.

Сравнительная характеристика стиля жизни, офисного и амбулаторного артериального давления у студентов из Тропической Африки, Индии и России

Атеросклероз коронарных артерий

Погорелова О. А., Трипотень М. И., Мельников И. С., Хамчиева Л. Ш., Тамаева Б. М., Козлов С. Г., Балахонova Т. В.

Качественные и количественные ультразвуковые параметры атеросклеротических бляшек сонных артерий у пациентов с умеренным сердечно-сосудистым риском по шкале SCORE: 7-летнее проспективное наблюдение

Хроническая сердечная недостаточность

Иванова А. А., Рогожкина Е. А., Тимофеев Ю. С., Джиоева О. Н., Драпкина О. М.

Маркеры хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у пациентов с одышкой неуточненной этиологии

Смежные проблемы кардиологии

Миненко И. А., Германова К. Н., Лимонова А. С., Сукманова А. А., Иашвили Н., Никулин В. В., Куценко В. А., Егоренкова Е. Е., Назарова М. А., Ершова А. И., Драпкина О. М.

Сравнение методов субъективной оценки interoцепции сердца

Клиника и фармакотерапия

Рамазанов Г. Р., Ковалева Э. А., Клычникова Е. В., Петриков С. С., Шамалов Н. А., Алиев И. С., Шевченко Е. В.

Применение идаруцизумаба в рутинной клинической практике

Исследования и регистры

Киселева А. В., Сопленкова А. Г., Куценко В. А., Сотникова Е. А., Вяткин Ю. В., Жарикова А. А., Ершова А. И., Зайченко М., Раменский В. Е., Сकिрко О. П., Сметнев С. А., Копылова О. В., Лимонова А. С., Блохина А. В., Покровская М. С., Шальнова С. А., Мешков А. Н., Драпкина О. М.

Валидация шкал генетического риска ожирения на выборке населения регионов России

Лукьянов М. М., Андреев Е. Ю., Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Воронина В. П., Диндикова В. А., Дмитриева Н. А., Кудрявцева М. М., Лерман О. В., Маковеева А. Н., Окишина Е. Ю., Пулин А. А., Смирнов А. А., Кляшторный В. Г., Карпов О. Э., Драпкина О. М.

Исходы за двухлетний период наблюдения больных после госпитального лечения по поводу COVID-19 (данные регистра ТАРГЕТ-ВИП)

Contents

Address to the readers

Original articles

Arterial hypertension

Mangileva T. A.

Comparative characteristics of lifestyle, office and ambulatory blood pressure among students from Tropical Africa, India and Russia

Coronary atherosclerosis

Pogorelova O. A., Tripoten M. I., Melnikov I. S., Khamchieva L. Sh., Tamaeva B. M., Kozlov S. G., Balakhonova T. V.

Qualitative and quantitative ultrasound characteristics of carotid plaques in patients with moderate SCORE risk: 7-year prospective follow-up

Chronic heart failure

Ivanova A. A., Rogozhkina E. A., Timofeev Yu. S., Dzhioeva O. N., Drapkina O. M.

Markers of heart failure with preserved ejection fraction in patients with unexplained dyspnea

Related problems of cardiology

Minenko I. A., Germanova K. N., Limonova A. S., Sukmanova A. A., Iashvili N., Nikulin V. V., Kutsenko V. A., Egorenkova E. E., Nazarova M. A., Ershova A. I., Drapkina O. M.

Comparison of methods for cardiac interoception self-assessment

Clinic and pharmacotherapy

Ramazanov G. R., Kovaleva E. A., Klychnikova E. V., Petrikov S. S., Shamalov N. A., Aliiev I. S., Shevchenko E. V.

Practical use of idarucizumab

Studies and registers

Kiseleva A. V., Soplenkova A. G., Kutsenko V. A., Sotnikova E. A., Vyatkin Yu. V., Zharikova A. A., Ershova A. I., Zaichenoka M., Ramensky V. E., Skirko O. P., Smetnev S. A., Kopylova O. V., Limonova A. S., Blokhina A. V., Pokrovskaya M. S., Shalnova S. A., Meshkov A. N., Drapkina O. M.

Validation of genetic risk scores for obesity on a sample of the population of Russian regions

Lukyanov M. M., Andreenko E. Yu., Martsevich S. Yu., Kutishenko N. P., Voronina V. P., Dindikova V. A., Dmitrieva N. A., Kudryavtseva M. M., Lerman O. V., Makoveeva A. N., Okshina E. Yu., Pulin A. A., Smirnov A. A., Klyashorny V. G., Karpov O. E., Drapkina O. M.

Two-year outcomes in patients after hospitalization for COVID-19: data from the TARGET-VIP registry

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

Анализ гуморального и клеточного иммунного
ответа при использовании гетерологичных
и гомологичных схем ревакцинации против вируса
SARS-CoV-2

Клинический случай

Михайлина В. И., Мешков А. Н., Киселева А. В.,
Ершова А. И., Зайченко М., Лубоятникова Е. С.,
Покровская М. С., Драпкина О. М.

Раннее развитие ишемической болезни сердца
и выраженная гипертриглицеридемия у пациента
с моногенной формой сахарного диабета

Мнение по проблеме

Марцевич С. Ю.

Проблемы, связанные с лекарственными
препаратами. Классификация. Способы
предупреждения

Обзоры литературы

Корнеева Н. В., Гаврилов Е. С.

Артериальная гипертензия: курить нельзя бросить.
Клинические сложности пунктуации

Персиянова-Дуброва А. Л., Бубнова М. Г.,
Матвеева И. Ф., Аронов Д. М.

Аэробные тренировки в водной среде
в программах кардиореабилитации

65

*Drapkina O. M., Chashchin M. G., Berns S. A.,
Gorshkov A. Yu., Zhdanova O. V., Ryzhakova L. N.,
Litinskaya O. A.*

Analysis of the humoral and cell-mediated immune
response in heterologous and homologous SARS-CoV-2
revaccination

Clinical case

73

*Mikhailina V. I., Meshkov A. N., Kiseleva A. V.,
Ershova A. I., Zaichenoka M., Luboyatnikova E. S.,
Pokrovskaya M. S., Drapkina O. M.*

Premature coronary artery disease and severe
hypertriglyceridemia in a patient with monogenic
diabetes: a case report

Opinion on a problem

79

Martsevich S. Yu.

Drug related problems. Classification. Prevention
methods

Literature reviews

87

Korneeva N. V., Gavrilov E. S.

Hypertension: smoking or quit. Clinical difficulties

96

*Persiyanova-Dubrova A. L., Bubnova M. G.,
Matveeva I. F., Aronov D. M.*

Water aerobic training in cardiac rehabilitation
programs

Уважаемые читатели,

возраст пациентов, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания и хроническая некардиальная патология имеют важное прогностическое значение у больных с COVID-19 (COroNa VIrus Disease 2019) во время госпитализации. Исходы на этапе длительного постгоспитального наблюдения пациентов после перенесенного COVID-19 требуют дальнейшего изучения.

Первичная вакцинация и ревакцинации от COVID-19 позволяют сформировать комплексный иммунитет в ближайшем и средне-отдаленном периоде. Применение вакцин различных типов при последующей ревакцинации может способствовать формированию более устойчивого комплексного иммунитета.

Авторы *Драпкина О. М., Чащин М. Г., Бернс С. А., Горшков А. Ю., Жданова О. В., Рыжакова Л. Н., Литинская О. А.* проанализировали гуморальный и клеточный иммунные ответы при использовании гетерологичных и гомологичных схем ревакцинации против вируса SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2).

Лукьянов М. М. и соавт. в рамках регистра ТАРГЕТ-ВИП изучили исходы за двухлетний период наблюдения больных после госпитального лечения по поводу COVID-19. Смертность за 2 года наблюдения составила 5,9%, более $>1/3$ летальных исходов в первые 3 мес. Вакцинация против SARS-CoV-2 двукратно снижала риск повторных случаев COVID-19.

Для оценки генетической предрасположенности человека к определенному признаку или заболеванию используют шкалы генетического риска (ШГР). Большинство ШГР объясняют лишь небольшую часть вариабельности признака. Впервые в России *Киселевой А. В. и соавт.* проведена валидация 14 ШГР сахарного диабета 2 типа, разработанных на популяциях европейского происхождения.

Иванова А. А. и соавт. исследовали маркеры хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ХСНсФВ) у пациентов с одышкой неуточненной этиологии. Выявление простых клинико-морфологических критериев ХСНсФВ способствует повышению настороженности специалистов в отношении этой патологии.

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



О проблемах, связанных с лекарственными препаратами (ПСЛ) — "Drug related problems", в отечественной литературе пишут очень мало. *Марцевич С. Ю.* в своей статье "Проблемы, связанные с лекарственными препаратами. Классификация. Способы предупреждения" приводит подробную классификацию ПСЛ, выделяет ПСЛ, связанные с действием врача, и ПСЛ, связанные с организацией работы медицинского персонала, упоминает собственные исследования, описывающие различные виды ПСЛ.

Интероцепция — это восприятие и интеграция центральной нервной системой афферентной информации о состоянии организма. Исследование interoцепции имеет важное практическое значение, поскольку известно об ее изменении при целом ряде заболеваний. *Миненко И. А. и соавт.* провели сравнение методов субъективной оценки interoцепции сердца, сопоставили результаты трех вариантов теста для оценки interoцепции сердца на одной и той же выборке здоровых добровольцев, обсудили применение тестов в клинической практике.

Сравнительная характеристика стиля жизни, офисного и амбулаторного артериального давления у студентов из Тропической Африки, Индии и России

Мангилева Т. А.

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С. И. Георгиевского, ФГАОУ ВО "Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского". Симферополь, Россия

Цель. Изучить зависимость уровня офисного и амбулаторного артериального давления (АД) студентов от их этнической принадлежности.

Материал и методы. Обследовано 110 студентов: 35 человек из России, 34 из Тропической Африки и 41 из Индии. Стиль жизни изучали с помощью стандартизированного опросника. Всем студентам проводилось измерение офисного АД и суточное мониторирование АД (СМАД) на аппарате BPLabH (Россия).

Результаты. Сидячий образ жизни чаще вели студенты из России, чем из Африки ($p=0,001$) или Индии ($p=0,027$); студенты из Тропической Африки чаще, чем индусы досаливали пищу ($p=0,03$). Офисное АД, которое измерялось в первой половине дня, у всех обследованных было в пределах нормы, по его уровню различные этнические группы не различались. При СМАД межгрупповых различий систолического АД днем и за сутки не выявлено. Диастолическое АД африканцев днем ($p=0,029$) и за сутки ($p=0,002$) превышало аналогичные показатели россиян. Ночью систолическое и диастолическое АД африканских студентов было значительно выше, чем у представителей России ($p=0,006$ и $p<0,0001$, соответственно) или Индии ($p=0,008$ и $p=0,006$, соответственно). У африканцев зафиксировано меньшее снижение АД ночью, у них чаще, чем у россиян ($p=0,004$) или индусов ($p=0,046$) ночью отмечалась маскированная артериальная гипертензия.

Заключение. Офисное АД не зависело от этнической принадлежности. При СМАД различий в уровне АД у индийских и российских

студентов не выявлено. У африканских студентов ночью выявлено более высокое АД, в т.ч. маскированная артериальная гипертензия, чем у студентов из Индии или России.

Ключевые слова: артериальное давление, суточное мониторирование артериального давления, студенты, маскированная артериальная гипертензия, Тропическая Африка, Индия, Россия.

Благодарность. Автор приносит благодарность отечественным и зарубежным студентам, принявшим активное участие в проведении исследования.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 15/08-2023

Рецензия получена 04/09-2023

Принята к публикации 10/10-2023



Для цитирования: Мангилева Т. А. Сравнительная характеристика стиля жизни, офисного и амбулаторного артериального давления у студентов из Тропической Африки, Индии и России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(10):3700. doi:10.15829/1728-8800-2023-3700. EDN CQETIT

Comparative characteristics of lifestyle, office and ambulatory blood pressure among students from Tropical Africa, India and Russia

Mangileva T. A.

S. I. Georgievsky Medical Institute, V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

Aim. To study the dependence of office and ambulatory blood pressure (BP) level in students with their ethnicity.

Material and methods. A total of 110 students were examined as follows: 35 from Russia, 34 from Tropical Africa and 41 from India. Lifestyle was studied using a standardized questionnaire. All students underwent measurement of office blood pressure and 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) using the BPLabH system (Russia).

Results. Students from Russia were more likely to lead a sedentary lifestyle than from Africa ($p=0,001$) or India ($p=0,027$). Students from Tropical Africa added salt to food more often than Indians ($p=0,03$). Office blood pressure measured in the first half of the day was within the

normal range for all subjects and did not differ between different ethnic groups. According to ABPM, there were no intergroup differences in systolic blood pressure during the daytime and 24 hours. Diastolic blood pressure of Africans during the daytime ($p=0,029$) and 24 hours ($p=0,002$) was higher than in Russians. Nighttime systolic and diastolic blood pressure of African students was significantly higher than in Russian ($p=0,006$ and $p<0,0001$, respectively) or Indians ($p=0,008$ and $p=0,006$, respectively). Africans showed a smaller blood pressure decrease at night and were more likely to have masked hypertension at night than Russians ($p=0,004$) or Indians ($p=0,046$).

Conclusion. Office BP did not vary by ethnicity. With ABPM, no differences in blood pressure levels were found between Indian and

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: elnego@mail.ru

[Мангилева Т. А. — д.м.н., доцент, профессор кафедры внутренней медицины № 1, ORCID: 0000-0002-6541-7056].

Russian students. African students had higher blood pressure at night, including masked hypertension, than students from India or Russia.

Keywords: blood pressure, 24-hour blood pressure monitoring, students, masked hypertension, Tropical Africa, India, Russia.

Acknowledgments. The author is grateful to Russian and foreign students participated in the study.

Relationships and Activities: none.

Mangileva T. A. ORCID: 0000-0002-6541-7056.

Corresponding author:
elnego@mail.ru

Received: 15/08-2023

Revision Received: 04/09-2023

Accepted: 10/10-2023

For citation: Mangileva T. A. Comparative characteristics of lifestyle, office and ambulatory blood pressure among students from Tropical Africa, India and Russia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(10):3700. doi:10.15829/1728-8800-2023-3700. EDN CQETIT

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое АД, ИМТ — индекс массы тела, МАГ — маскированная АГ, САД — систолическое АД, СМАД — суточное мониторирование АД, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Артериальная гипертензия у выходцев из Тропической Африки встречается чаще и протекает тяжелее, чем у представителей других этнических групп.

Что добавляют результаты исследования?

- У студентов из Тропической Африки артериальное давление ночью выше, чем у молодых людей из Индии или России.
- Эффективным методом диагностики маскированной артериальной гипертензии у африканских студентов является суточное мониторирование артериального давления.

Key messages

What is already known about the subject?

- Hypertension among people from tropical Africa is more common and more severe than among other ethnic groups.

What might this study add?

- Students from sub-Saharan Africa have higher blood pressure at night than young people from India or Russia.
- An effective method for masked hypertension diagnosis in African students is 24-hour blood pressure monitoring.

Введение

Доля больных с повышенным артериальным давлением (АД), как известно, растет с увеличением возраста обследованных, однако артериальная гипертензия (АГ) нередко регистрируется уже у молодых людей [1, 2]. Поскольку уровень АД является предиктором развития сердечно-сосудистых событий в дальнейшем [3, 4], его ранний контроль необходим для своевременной диагностики повышения АД, профилактики и лечения АГ и ее осложнений. Эффективность лечения АГ связана с выявлением доминирующего патогенетического механизма повышения АД у конкретного пациента, который зависит как от наследственной предрасположенности, так и от воздействия окружающей среды, стиля жизни и психосоциальных факторов [5, 6]. Одним из аргументов в пользу генетической теории развития АГ является более раннее начало, частое выявление и тяжелое течение АГ у выходцев из Тропической Африки, проживающих в Западной Европе и США [7-9]. Имеются немногочисленные исследования, показывающие различную распространенность АГ у лиц европейской и южно-азиатской этнической принадлежности, проживающих на территории России [10].

Установлено, что представители Тропической Африки более склонны к развитию АГ и ее осложнений, им требуется тщательный контроль АД, начиная с молодого возраста. В России проблема своевременной диагностики повышенного АД у молодых людей из разных этнических групп в первую очередь затрагивает иностранных студентов. Она становится все более актуальной, поскольку число обучающихся из-за рубежа постоянно растет, и к 2025г может достичь 710 тыс., преимущественно за счет увеличения количества студентов из дружественных государств Азии и Африки [11]. Между тем, имеются лишь единичные сообщения, включающие сравнительный анализ уровня офисного АД у иностранных и отечественных студентов, проходящих обучение в ВУЗах РФ [12].

Целью настоящего исследования является изучение зависимости офисного и амбулаторного АД студентов от их этнической принадлежности.

Задачи исследования: сопоставление стиля жизни и распространенности факторов риска у студентов из Тропической Африки, Индии и России; сравнение офисного АД в различных этнических группах; выявление особенностей динамики АД при суточном мониторировании (СМАД) у молодых людей из Африки, Индии и России.

Таблица 1

Факторы, предрасполагающие к развитию АГ, у студентов из России, Тропической Африки и Индии

	Россия, n=35	Африка, n=34	Индия, n=41	p ₁	p ₂	p ₃
Возраст, годы	22,0 [21,0; 23,0]	23,0 [21,0; 24,0]	23,0 [22,0; 25,0]	0,13	0,41	0,01
Мужчины, %	46	44	55	0,89	0,35	0,69
ИМТ, кг/м ²	23,3 [20,5; 24,6]	24,0 [21,8; 25,4]	22,6 [20,9; 27,3]	0,24	0,67	0,84
АГ в семье, %	32	53	45	0,094	0,55	0,67
ССЗ в семье, %	28	22	29	0,56	0,46	1,0
Алкоголь, %	19	9	16	0,28	0,40	0,77
Курение, %	9	6	14	0,64	0,32	0,72
Сидячий образ жизни, %	53	9	26	0,002	0,061	0,027
Досаливание пищи, %	66	72	47	0,59	0,03	0,10
Фастфуд, %	50	47	14	0,80	0,001	0,002
Острая пища, %	0	53	49	<0,001	0,71	<0,001
Вегетарианцы, %	6	3	30	0,55	0,0036	0,013
Общежитие, %	46	100	95	<0,001	0,19	<0,001
Работа, %	63	25	24	0,003	0,95	0,001
Подготовка к занятиям, %	84	84	70	1,0	0,17	0,73
Время домашней работы, ч	2,0 [1,75; 3,0]	2,0 [1,0; 3,0]	1,0 [1,0; 2,0]	0,52	0,009	0,002
Подготовка к сессии, %	97	94	78	0,54	0,079	0,61

Примечание: количественные данные в случае их нормального распределения представлены в виде: $M \pm SD$; в случае асимметрии распределения в виде: Me [Q25; Q75]; p₁ — уровень различий между студентами из России и Африки; p₂ — уровень различий между студентами из Африки и Индии; p₃ — уровень различий между студентами из России и Индии. АГ — артериальная гипертензия, ИМТ — индекс массы тела, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Материал и методы

В исследование включены 110 студентов 4–6 курсов Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО "Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского". Обследовано 35 человек из России, 34 студента из Тропической Африки (20 студентов из Нигерии, 6 из Зимбабве, 4 из Ганы и 3 из Намибии) и 41 человек из Индии. Исследование проводили в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации и правилами клинической практики в РФ (Надлежащая клиническая практика, ГОСТ Р 52379-2005). У всех обследованных брали информированное согласие на участие в исследовании. Критерии включения: обучение на старших курсах Медицинской академии имени С. И. Георгиевского; место постоянного проживания — Россия, Индия или Тропическая Африка; согласие студента. Критерии невключения: наличие АГ и/или хронических заболеваний сердечно-сосудистой, мочевыделительной, эндокринной или нервной системы. Поскольку российские студенты постоянно проживали на территории своего государства, можно предположить более высокий уровень стресса, влияющий на показатели АД у иностранцев. Поэтому в исследование включались только студенты старших курсов, успевшие адаптироваться к новым условиям проживания. На момент проведения исследования все африканские студенты, 95% индийских студентов и 46% молодых людей из России проживали в общежитии.

Стандартизированный опросник включал возраст, пол, страну постоянного проживания, особенности диеты, уровень физической активности и учебной нагрузки студентов. У всех обследованных измеряли вес и рост, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ). Особое внима-

ние уделялось факторам, способствующим развитию АГ: наследственной предрасположенности, избыточному потреблению поваренной соли, злоупотреблению алкоголем и гиподинамии [1].

Измерение офисного АД проводилось в первой половине дня аускультативным методом после 10-минутного отдыха в перерыве между занятиями в положении сидя на обеих руках трижды с интервалом 1–2 мин. Уровнем офисного АД считали среднее значение двух последних измерений на руке с более высокими показателями [3]. В перерыве между измерениями АД определяли частоту сердечных сокращений (ЧСС). Возможное влияние фазы менструального цикла на уровень АД у девушек не учитывалось.

Всем обследованным проводилось СМАД на аппарате BPLabH (Россия) в условиях повседневной активности с интервалом 15 мин днем и 30 мин ночью. Ночной период при анализе данных определялся индивидуально в соответствии с временем сна по дневнику пациента, его средняя продолжительность составляла $6,7 \pm 1,3$ часа. Особое внимание обращали на уровень АД ночью, поскольку он является более точным предиктором неблагоприятных исходов в дальнейшем, чем АД днем [3]. По результатам СМАД определяли следующие параметры: среднее систолическое (САД) и диастолическое АД (ДАД) за сут., день и ночь, вариабельность САД и ДАД в периоды бодрствования и сна и выраженность ночного снижения АД — суточный индекс. Диагноз маскированной (скрытой) АГ (МАГ) ставили в случае выявления при СМАД повышения среднесуточного АД $\geq 130/80$ мм рт.ст. и/или дневного АД $\geq 135/85$ мм рт.ст., и/или ночного АД $\geq 120/70$ мм рт.ст. у студентов с неповышенным ($\leq 149/90$ мм рт.ст.) офисным АД [1, 13].

Таблица 2

Офисное АД и СМАД у студентов из России, Тропической Африки и Индии

Показатель	Россия, n=35	Африка, n=34	Индия, n=41	p ₁	p ₂	p ₃
Офисное САД, мм рт.ст.	113,9±13,2	114,3±12,8	110,0 [110,0; 120,0]	0,84	0,17	0,32
САД за сут., мм рт.ст.	118,8±10,4	121,0±11,1	114,9±12,3	0,72	0,12	0,48
САД днем, мм рт.ст.	123,5±12,7	122,7±11,7	117,4±13,1	0,96	0,29	0,18
САД ночью, мм рт.ст.	106,8±9,3	115,4±12,6	106,9 [97,0; 118,0]	0,006	0,008	0,99
Офисное ДАД, мм рт.ст.	72,5 [70,0; 80,0]	70,0 [68,0; 80,0]	75,0 [70,0; 80,0]	0,64	0,96	0,72
ДАД за сут., мм рт.ст.	67,5 [64,0; 73,0]	73,5 [70,0; 82,0]	71,0 [67,0; 76,0]	0,002	0,063	0,083
ДАД днем, мм рт.ст.	72,15±7,2	77,1±9,1	73,6±6,6	0,029	0,25	0,57
ДАД ночью, мм рт.ст.	59,9±5,1	67,0 [62,0; 76,0]	61,0 [59,0; 67,0]	<0,001	0,006	0,023
СИ САД, %	11,0 [8,0; 17,0]	7,0 [3,0; 11,0]	10,0 [6,0; 13,0]	0,001	0,032	0,12
СИ ДАД, %	16,3±5,1	10,6±7,7	13,5±6,4	0,003	0,13	0,27
Вариабельность САД днем, %	13,5±3,6	13,0±3,1	12,0 [11,0; 15,0]	0,59	0,89	0,68
Вариабельность ДАД днем, %	10,7±2,9	10,2±2,4	10,0 [9,0; 11,0]	0,52	0,61	0,87
Вариабельность САД ночью, %	10,0 [8,0; 14,0]	10,0 [8,0; 13,0]	11,0 [8,0; 15,0]	0,76	0,48	0,72
Вариабельность ДАД ночью, %	8,0 [7,0; 9,0]	10,0 [8,0; 13,0]	9,0 [8,0; 12,0]	0,007	0,49	0,15
Офисная ЧСС, уд./мин	74,2±9,9	71,3±10,8	73,1±8,5	0,65	0,55	0,99
ЧСС за сут., уд./мин	74,9±8,8	71,4±10,0	74,9±8,2	0,26	0,22	0,99
ЧСС днем, уд./мин.	78,9±8,9	72,1±11,9	76,7±8	0,016	0,063	0,86
ЧСС ночью, уд./мин.	62,0±9,1	66,2±9,5	66,3±8,9	0,18	0,97	0,12

Примечание: количественные данные в случае их нормального распределения представлены в виде: $M \pm SD$; в случае асимметрии распределения в виде: Me [Q25; Q75]; p₁ — уровень различий между студентами из России и Африки; p₂ — уровень различий между студентами из Африки и Индии; p₃ — уровень различий между студентами из России и Индии; АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, СИ — суточный индекс, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica 12. Номинальные данные представлены в виде долей (%). Количественные данные в случае их нормального распределения представлены в виде: среднее арифметическое $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$); в случае асимметрии распределения — в виде медианы и интерквартильного размаха — Me [Q25; Q75]. Анализ нормальности распределения данных проводился с использованием критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка.

Влияние фактора на отклик для пары независимых выборок определяли с помощью t-критерия Стьюдента при нормальном распределении данных или U-критерия Манна-Уитни при распределении, отличном от нормального. При сравнении данных в трех независимых группах использовали дисперсионный анализ ANOVA в случае нормального распределения, или критерий Краскела-Уоллиса при распределении, отличном от нормального, или малом (<30) числе наблюдений. Сравнение данных, выраженных в номинальной шкале, проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона. Различия показателей считали статистически значимыми при уровне значимости <5% (p<0,05).

Работа выполнена без задействования грантов и финансовой поддержки от общественных, некоммерческих и коммерческих организаций.

Результаты

Группы не различались по таким основным предрасполагающим факторам повышения АД как возраст, пол, ИМТ, частота встречаемости АГ и сердечно-сосудистые заболевания у родителей, братьев

и сестер, а также частота злоупотребления алкоголем и курения (таблица 1). Сидячий образ жизни чаще вели студенты из России, чем представители Африки (p=0,001) или Индии (p=0,027). Студенты из Тропической Африки чаще, чем индусы досаливали пищу (p=0,03). У иностранцев, проживающих в России, сохранялись особенности питания, типичные для региона проживания. Они отдавали предпочтение острой пище (p<0,001 по сравнению с россиянами для обследованных из Африки и Индии). Индусы чаще, чем африканцы (p=0,001) и русские (p=0,002) были вегетарианцами (p=0,004 и p=0,013, соответственно) и реже посещали фастфуд (p=0,001 и p=0,002, соответственно). Существенно меньше отечественных студентов, чем иностранцев проживало в общежитии (p<0,001 в обоих случаях), тогда как по частоте проживания в общежитии студенты из Индии и Африки не различались. Представители России чаще, чем Африки (p=0,003) или Индии (p=0,001) совмещали работу и учебу. Отсутствовали существенные межгрупповые различия в количестве студентов, регулярно готовящихся к практическим занятиям и экзаменам, однако студенты из Индии тратили меньше времени на подготовку, чем африканцы (p=0,009) и россияне (p=0,002).

Среднее офисное АД во всех трех группах находилось в пределах нормальных значений. При измерении АД в перерыве между занятиями достоверных межгрупповых различий САД, ДАД и ЧСС обнаружено не было (таблица 2). Ни у кого из об-

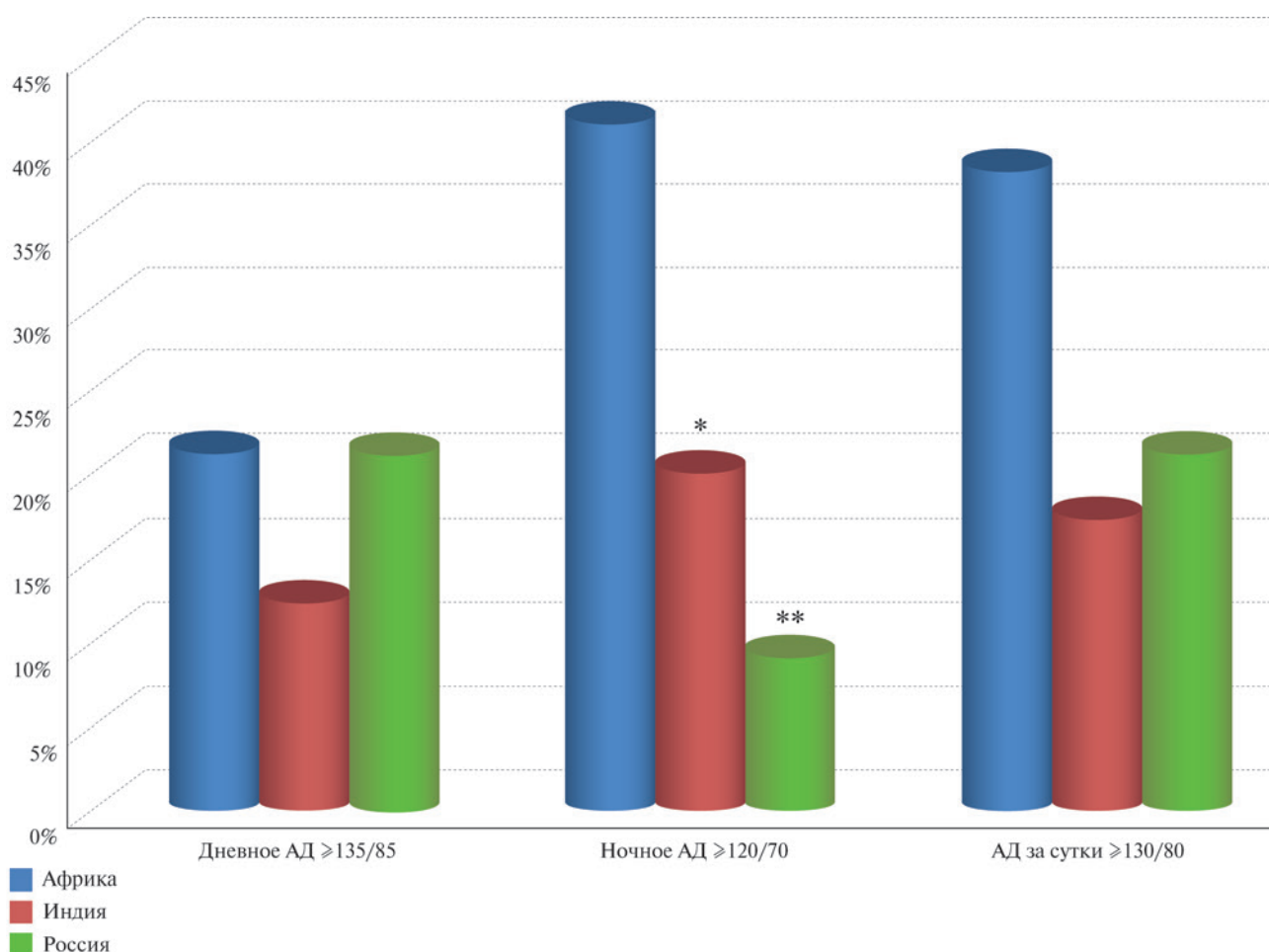


Рис. 1 Доля студентов с повышенным АД по данным СМАД среди учащихся из Тропической Африки, Индии и России.

Примечание: * — различия со студентами из Тропической Африки достоверны, $p < 0,05$; ** — различия со студентами из Тропической Африки достоверны, $p < 0,01$; АД — артериальное давление, СМАД — суточное мониторирование артериального давления.

следованных не было зафиксировано офисного АД, соответствовавшего уровню АГ ($\geq 140/90$ мм рт.ст.). Высокое нормальное офисное АД было выявлено у 7 студентов (4 из Тропической Африки, 1 из Индии и 2 из России), у всех этих студентов при СМАД зарегистрирована МАГ.

При СМАД студенты разных этнических групп не различались по уровню среднего САД днем и в целом за сутки. Однако в ночное время САД у африканских студентов было значительно выше, чем у студентов из России ($p = 0,006$) или Индии ($p = 0,008$). ДАД днем ($p = 0,029$), ночью ($p < 0,0001$) и в целом за сутки ($p = 0,002$) у представителей Тропической Африки также было выше, чем у молодых людей из России, причем максимальная разница уровня АД отмечалась в ночное время. Ночью у индийских студентов ДАД было ниже, чем у африканских студентов ($p = 0,006$). У студентов из Тропической Африки зафиксировано меньшее снижение АД ночью (таблица 2), чем у россиян (САД и ДАД) или индусов (САД). Кроме того, у представителей Тропической Африки отмечалась бо́льшая вари-

бельность ДАД ночью по сравнению с отечественными студентами ($p = 0,0074$). По показателям амбулаторного АД индийские и российские студенты не различались за исключением ДАД ночью, которое было ниже у россиян ($p = 0,023$).

Среднее дневное САД при СМАД было ≥ 135 мм рт.ст. и/или среднее дневное ДАД было ≥ 85 мм рт.ст. у 21% африканцев, 12% индусов и 21% россиян. Среднее ночное САД превышало 120 мм рт.ст. и/или ДАД было ≥ 70 мм рт.ст. у 41% африканцев, 20% индусов и 9% россиян. Среднее АД за сутки было $\geq 130/80$ мм рт.ст. у 38% студентов из Африки, 17% учащихся из Индии и 21% студентов из России (рисунки 1). АД представителей Тропической Африки в ночное время чаще, чем студентов из России ($p = 0,004$) или Индии ($p = 0,046$) соответствовало критериям МАГ. Днем и в целом за сутки этнические различия частоты выявления скрытой АГ по результатам СМАД не выявлены. Следует отметить, что МАГ у африканских студентов выявлялась в два раза чаще ночью, чем днем; у индийских студентов в 1,6 раза чаще; у россиян частота повышения АД

днем по данным СМАД в >2 раза превышала частоту ночной АГ.

У студентов из России, Африки и Индии не обнаружено межгрупповых различий ЧСС в целом за сутки и в ночное время. Днем ЧСС россиян была больше, чем африканцев ($p=0,016$). Только у молодых людей из России наблюдались значительно меньшие, чем у девушек значения ЧСС за сут. (65,0 [62,0; 71,0] vs 81,0 [76,0; 84,0] уд./мин, $p=0,001$), день (72,0 [67,0; 78,0] vs 84,0 [79,0; 88,0] уд./мин, $p=0,003$) и ночь (54,0 [51,0; 57,0] vs 67,6 [62,0; 71,0] уд./мин, $p=0,001$). Гендерные различия ЧСС у представителей Африканских государств и Индии отсутствовали.

При изучении взаимосвязи уровня АД и пола обследованных независимо от их этнической принадлежности выявлено, что у мужчин наблюдалось более высокое офисное САД ($p=0,013$) и ДАД ($p=0,001$), САД за сут. ($p=0,001$), день ($p=0,001$) и ночь ($p=0,001$), а также большая вариабельность САД и ДАД, чем у женщин. Анализ влияния пола на уровень АД отдельно в группах россиян, африканцев и индусов показал, что у россиян большие значения офисного САД ($p=0,009$) и ДАД ($p=0,01$), среднего САД за сут. ($p=0,021$), день ($p=0,017$) и ночь ($p=0,028$), вариабельности САД ($p=0,019$) и ДАД ($p=0,015$) ночью были характерны для студентов мужского пола. У молодых людей из Индии также наблюдались более высокие показатели офисного САД ($p=0,003$) и ДАД ($p=0,005$), среднесуточного САД ($p=0,001$) и ДАД ($p=0,001$), вариабельности АД в дневное и ночное время, чем у девушек. У представителей Тропической Африки имелась тенденция к более низким показателям АД у девушек, но разница не достигала статистической значимости.

Обсуждение

АГ широко распространена во всем мире, но наиболее часто повышенное АД имеет место у выходцев из Тропической Африки [7, 8]. Это может быть следствием генетических особенностей контроля АД или/и влияния внешних факторов на его величину, поскольку у обследованных, принадлежащих к разным этническим группам, зачастую имеются различия в уровне образования, материального обеспечения и социальном статусе [5]. В настоящей работе указанные различия сведены к минимуму, т.к. в исследование включались только студенты, обучающиеся в одном ВУЗе по аналогичным программам. Это позволило с большей вероятностью говорить о влиянии генетических особенностей на уровень АД. Показатели АД сопоставлялись у представителей Южной Азии, Тропической Африки и России. Сравнение уровня АД и частоты выявления МАГ иностранных студентов с аналогичными показателями российских студентов помогло оценить необходимость дополнитель-

ных мероприятий по диагностике и профилактике АГ у представителей различных этнических групп.

По данным анкетирования для студентов из России были характерны отдельные неблагоприятные факторы, предрасполагающие к развитию АГ [1]. Почти половина отечественных студентов привержена сидячему образу жизни, тогда как большинство иностранных учащихся регулярно занимались спортом и участвовали в соревнованиях на базе спорткомплекса медицинского института. Выявлены особенности питания обследованных: половина иностранных студентов предпочитало острую пищу; почти треть индусов являлись вегетарианцами; африканские студенты чаще, чем индийские, досаливали готовую пищу. Из всех вышеперечисленных этнических особенностей диеты только большее употребление поваренной соли африканцами могло оказывать существенное влияние на уровень АД. Известно, что рост АД у жителей и выходцев из Тропической Африки связан с их повышенной чувствительностью к соли и задержкой соли и воды почками, развившимися в качестве адаптивного механизма к жаркому и влажному климату. Этот эффект реализуется за счет повышенного уровня альдостерона, полиморфизма гена CYP3A5, влияющего на абсорбцию соли и воды, и других механизмов [3, 9, 14]. Поэтому представителям Тропической Африки необходимо тщательно контролировать употребление поваренной соли.

Известно, что величина АД связана с возрастом, ИМТ и полом обследованных [1]. Половые различия распространенности АГ уже доказаны для африканских иммигрантов в страны западной Европы и США [15]. В российской популяции среди мужчин в возрасте 25–65 лет распространенность АГ также выше, чем среди женщин [1]. В настоящем исследовании у мужчин молодого возраста независимо от их этнической принадлежности как офисное, так и амбулаторное САД и ДАД было выше, чем у девушек. Отсутствовало влияние пола на ночное снижение АД, что согласуется с уже опубликованными данными [16]. Анализ отдельных этнических групп продемонстрировал более высокое САД и ДАД у индийских и российских студентов мужского пола по сравнению с девушками из соответствующей группы. Не обнаружено влияния пола на уровень АД у молодых африканцев. Поскольку половой состав различных этнических групп не отличался, выявленные различия уровня АД у мужчин и женщин не повлияли на остальные результаты исследования. Незначительный возрастной диапазон и малые колебания ИМТ у лиц, вошедших в данное исследование, исключали возможность изучения их влияния на показатели АД.

По нашим данным офисное САД и ДАД не различалось у студентов из стран Тропической Африки, Индии и России.

Поскольку результаты СМАД отличает лучшая по сравнению с другими способами контроля АД корреляция с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний в дальнейшем, этот диагностический метод был использован в данной работе. СМАД проводилось для выявления МАГ, АГ "белого халата" и недостаточного снижения АД ночью [3, 17]. Доказано, что у жителей и выходцев из Тропической Африки, страдающих АГ, часто выявляются признаки поражения органов-мишеней: выраженная гипертрофия левого желудочка, хроническая болезнь почек и сердечная недостаточность, типичные для пациентов с отсутствием ночного снижения АД [9, 16, 18].

При СМАД наибольшая разница уровня АД между студентами из Африки и обучающимися из Индии или России была выявлена ночью, когда у африканских студентов отмечалось более высокое САД и ДАД. Кроме того, днем и в целом за сутки ДАД у африканцев было выше, чем у россиян. Эти данные коррелируют с опубликованными результатами, полученными у больных с уже развившейся АГ, согласно которым пациенты негроидной расы имеют более высокий уровень ДАД ночью по сравнению с представителями белой расы [16]. Кроме того, в нашем исследовании у студентов из Тропической Африки отмечалось нарушение суточного профиля АД с недостаточным снижением САД (меньшим, чем у россиян и индусов) и ДАД (меньшим, чем у россиян) ночью.

Известно, что МАГ чаще встречается у молодых пациентов, людей с высоким нормальным офисным АД [1] и лиц африканского происхождения [13]. Молодые люди с этим вариантом АГ имеют более высокий риск поражения органов-мишеней и развития сердечно-сосудистых заболеваний, чем "нормотоники" [19]. МАГ с преобладанием повышенного уровня АД в ночные часы нами зафиксирована у всех студентов с высоким нормальным офисным АД. Она в ~2 раза чаще отмечалась у представителей Тропической Африки, чем россиян или индусов.

Полученные результаты свидетельствуют о нарушении контроля АД у представителей Тропической Африки уже в молодом возрасте, когда может начаться формирование АГ с поражением органов-мишеней. По всей вероятности, сначала у африканцев развивается скрытая АГ, для выявления которой представляется необходимым проведение СМАД. Показатели СМАД, как и уровень офисного АД у молодых людей из России и Индии практически не различаются, что косвенно свидетельствует в пользу участия генетических механизмов

в формировании повышенного АД у африканских студентов. Результаты настоящего исследования можно использовать для разработки дифференцированного подхода к профилактике АГ у молодых людей, принадлежащих к различным этническим группам. Среди студентов из Африки представляется необходимым широко популяризировать и контролировать ограничение потребления поваренной соли, отказ от алкоголя и курения, повышение уровня физической активности и поддержание ИМТ в пределах нормальных значений.

Заключение

У студентов из Африки, Индии и России, имеющих сходные условия жизни, тем не менее, сохраняются различия в частоте встречаемости факторов, предрасполагающих к развитию АГ. Важную роль в повышении АД может играть злоупотребление поваренной солью африканцами, которым необходимо более тщательно контролировать ее ежедневное потребление.

Хотя при офисном измерении межгрупповые различия в уровне АД отсутствуют, при СМАД у молодых людей из Тропической Африки отмечается более высокое САД и ДАД ночью, а также меньшее снижение АД в ночное время, чем у студентов из Индии или России. Для африканских студентов характерна МАГ с преобладанием гипертензии в ночные часы (41%). Более высокое АД ночью у представителей Африки может быть предиктором раннего возникновения АГ. Наиболее вероятно, оно связано с генетическими особенностями контроля АД в этой этнической группе.

По показателям АД и частоте развития скрытой АГ молодые люди из Индии и России не различаются (20 и 21%, соответственно), однако у индусов МАГ чаще выявляется ночью, а у студентов из России — в дневное время.

В настоящее время скрининг АГ путем измерения АД в медицинском учреждении рекомендован всем пациентам, начиная с 18 лет [1]. Студентам, приехавшим из стран Тропической Африки, представляется оптимальным наряду с определением офисного АД проводить СМАД для выявления повышения АД в ночное время, развития МАГ и раннего начала антигипертензивной терапии.

Благодарность. Автор приносит благодарность отечественным и зарубежным студентам, принявшим активное участие в проведении исследования.

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

Литература/References

1. Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертония у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
2. Balayssac-Siransy E, Ouattara S, Yeo TA, et al. Physiological variations of blood pressure according to gender and age among healthy young black Africans aged between 18 and 30 years in Côte d'Ivoire, West Africa. Physiological Reports. 2020;8:e14579. doi:10.14814/phy2.14579.
3. Mancia G, Kreutz R, Brunstrom M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the ERA and ISH. J Hypertens. 2023;41:000-000. Online ahead of print. doi:10.1097/HJH.0000000000003480.
4. Lee H, Yano Y, Cho SMJ, et al. Cardiovascular risk of isolated systolic or diastolic hypertension in young adults. Circulation. 2020;141(22):1778-86. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044838.
5. Whelton PK, Einhorn PT, Muntner P, et al. Research needs to improve hypertension treatment and control in African Americans. Hypertension. 2016;68(5):1066-72. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07905.
6. Elkina AY, Akimova NS, Shvarts Yu G. Polymorphism of ACE, AGT, AGTR1 genes as genetic predictors of hypertension. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(S1):4143. (In Russ.) Елькина А.Ю., Акимова Н.С., Шварц Ю.Г. Полиморфные варианты генов ангиотензинпревращающего фермента, ангиотензиногена, гена рецептора 1 типа к ангиотензину-II как генетические предикторы развития артериальной гипертонии. Российский кардиологический журнал. 2021;26(S1):4143. doi:10.15829/1560-4071-2021-4143.
7. Modesti PA, Reboldi G, Cappuccio F, et al. Panethnic differences in blood pressure in Europe: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2016;11(1):e0147601. doi:10.1371/journal.pone.0147601.
8. Hardy ST, Chen L, Cherrington AL, et al. Racial and ethnic differences in blood pressure among US adults, 1999-2018. Hypertension. 2021;78:1730-41. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18086.
9. Rayner BL, Spence JD. Physiological treatment of hypertension in black patients. Circulation. 2021;143:2367-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.053880.
10. Bogdanov DY, Nevzorova VA, Shumatov VB, et al. Risk factors for cardiovascular disease in ethnic Europeans and Koreans living in the Primorsky Krai. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(1):40-7. (In Russ.) Богданов Д.Ю., Невзорова В.А., Шуматов В.Б. и др. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц европейской и корейской этнических групп, проживающих на территории Приморского края. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(1):40-7. doi:10.15829/1728-8800-2020-1-2284.
11. Chumakov VI, Farmanyan RR. Social attractiveness of Russian higher medical education for international students. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(2S):3609. (In Russ.) Чумаков В.И., Фарманян Р.Р. Социальная привлекательность российского высшего медицинского образования для иностранных студентов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(2S):3609. doi:10.15829/17288800-20233609.
12. Al-Shammari MJ, Pogrebnyak TA, Chernyavskikh SD, et al. Functional features of the myocardium among first-year students of different ethnic groups with regard to type of autonomic regulation of the cardiac rhythm. RUDN J of Medicine. 2019;23(1):9-18. (In Russ.) Аль-Шаммари М.Я.И., Погребняк Т.А., Чернявских С.Д. и др. Анализ системных параметров гемодинамики у студентов-первокурсников разных этнических групп с учетом типа автономной регуляции сердечного ритма. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2019;23(1):9-18. doi:10.22363/2313-0245-2019-23-1-9-18.
13. Gorshkov AY, Fedorovich AA, Drapkina OM. Masked arterial hypertension: what is known and what expected to be learned? The Russian Journal of Preventive Medicine. 2020;23(6):143-50. (In Russ.) Горшков А.Ю., Федорович А.А., Драпкина О.М. Маскированная артериальная гипертония: что известно и что предстоит узнать? Профилактическая медицина. 2020;23(6):143-50. doi:10.17116/profmed202023062143.
14. Meeks KAC, Bentley AR, Adeyemo AA, et al. Evolutionary forces in diabetes and hypertension pathogenesis in Africans. Hum Mol Genet. 2021;30(2):110-8. doi:10.1093/hmg/ddaa238.
15. Mensah D, Ogunbe O, Turcson-Ocran R-AN, et al. The cardiometabolic health of African immigrants in high-income countries: a systematic review. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(13):7959. doi:10.3390/ijerph19137959.
16. Wang X, Pool JS, Treiber FA, et al. Ethnic and gender differences in ambulatory blood pressure trajectories. Circulation. 2006;113(26):2780-7. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.643940.
17. Gorbunov VM. Position of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in modern practice. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(12):3456. (In Russ.) Горбунов В.М. Позиция суточного мониторирования артериального давления в современной практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(12):3456. doi:10.15829/1728-8800-2022-3456.
18. Fendrikova AV, Gutova SR, Skibitsky VV, et al. Features of diurnal blood pressure profile, arterial stiffness and left ventricular structure and function in patients with arterial hypertension, prediabetes and type 2 diabetes mellitus. Systemic Hypertension. 2018;15(3):44-9. (In Russ.) Фендрикова А.В., Гутова С.Р., Скибицкий В.В. и др. Особенности суточного профиля артериального давления, показателей артериальной жесткости и структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертонией с нарушениями углеводного обмена. Системные гипертензии. 2018;15(3):44-9. doi:10.26442/2075-082X.2018.3.44-49.
19. Lyamina NP, Nalivaeva AV, Senchikhin VN, et al. Masked hypertension in young persons: prevalence, significance of cardiovascular risk factors and prognosis by gender differences. Russian Journal of Cardiology. 2017;4(4):7-12. (In Russ.) Лямина Н.П., Наливаева А.В., Сенченкин В.Н. и др. Маскированная артериальная гипертония у лиц молодого возраста: выявляемость, выраженность кардиоваскулярных факторов риска и прогноз с учетом гендерных различий. Российский кардиологический журнал. 2017;4(4):7-12. doi:10.15829/1560-4071-2017-4-7-12.

Качественные и количественные ультразвуковые параметры атеросклеротических бляшек сонных артерий у пациентов с умеренным сердечно-сосудистым риском по шкале SCORE: 7-летнее проспективное наблюдение

Погорелова О.А.¹, Трипотень М.И.¹, Мельников И.С.^{1,2}, Хамчиева Л.Ш.¹,
Тамаева Б.М.¹, Козлов С.Г.¹, Балахонова Т.В.¹

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова" Минздрава России. Москва;

²ФГБУН ГНЦ Российской Федерации Институт медико-биологических проблем РАН. Москва, Россия

Цель. Оценка динамики бессимптомного каротидного атеросклероза у пациентов с умеренным сердечно-сосудистым риском при 7-летнем проспективном наблюдении с помощью неинвазивных маркеров, полученных в ходе ультразвукового исследования.

Материал и методы. 80 пациентов (47 мужчин и 33 женщины) в возрасте 53,1±5,9 лет с умеренным сердечно-сосудистым риском по шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) 2,7-4,8 ммоль/л и бессимптомным гемодинамически незначимым (стеноз <50%) атеросклерозом сонных артерий (СА). Пациентам проводили ультразвуковое исследование СА (PHILIPS IU22) исходно и через 7 лет. Оценивали количество атеросклеротических бляшек (АСБ) СА, максимальную высоту АСБ, суммарную высоту АСБ, суммарный стеноз СА, структуру АСБ, эхогенность АСБ по параметру медианы серой шкалы (GSM), толщину комплекса интима-медиа правой и левой общей СА. Всем пациентам была назначена терапия аторвастатином в дозе 10-40 мг до достижения целевого уровня ХС ЛНП <2,6 ммоль/л.

Результаты. За период наблюдения отмечено статистически значимое увеличение количества АСБ, максимальной и суммарной высоты АСБ, суммарного стеноза СА, толщины комплекса интима-медиа правой и левой общей СА. Увеличение GSM выявлено в 79% АСБ на терапии статинами. Эхогенность отдельных АСБ увеличилась на 4,90 [0,51; 17,41] (p<0,001) или 7,2% [0,7%; 29%] (p<0,001) за семь лет. Регрессионный анализ с поправкой на пол и возраст показал зависимость изменения GSM (Δ GSM) от изменения уровня ХС ЛНП (Δ ХС ЛНП) (p=0,049), при снижении ХС ЛНП на 1 ммоль/л отмечено увеличение средней GSM на 5,9 (0,03-11,78). Максимальная высота АСБ значимо увеличилась через 7 лет наблюдения с 1,80 [1,50; 2,20] до 2,00 [1,63; 2,68] мм (p=0,044). У пациентов, достигших уровня ХС ЛНП 1,8 ммоль/л, максимальная высота АСБ снижалась сильнее, чем у пациентов, не достигших этого

уровня, изменения составили -0,07 [-0,45; 0,14] мм и 0,20 [-0,05; 0,40] мм, соответственно (p=0,028). При регрессионном анализе с поправкой на пол и возраст не обнаружено зависимости изменения максимальной высоты АСБ от Δ ХС ЛНП и Δ ХС липопротеинов высокой плотности, однако обнаружена зависимость от уровня ХС ЛНП через 7 лет.

Заключение. Терапия статинами у пациентов со стенозами СА <50% вызывает стабилизацию АСБ за счет увеличения ее эхогенности и, при достижении значений ХС ЛНП <1,8 ммоль/л, может приводить к уменьшению максимальной высоты АСБ.

Ключевые слова: атеросклероз, сонные артерии, ультразвуковое исследование, эхогенность, медиана серой шкалы, максимальная высота бляшки, структура бляшки, статины.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 10/09-2023

Рецензия получена 17/09-2023

Принята к публикации 09/10-2023



Для цитирования: Погорелова О.А., Трипотень М.И., Мельников И.С., Хамчиева Л.Ш., Тамаева Б.М., Козлов С.Г., Балахонова Т.В. Качественные и количественные ультразвуковые параметры атеросклеротических бляшек сонных артерий у пациентов с умеренным сердечно-сосудистым риском по шкале SCORE: 7-летнее проспективное наблюдение. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(10):3732. doi:10.15829/1728-8800-2023-3732. EDN RUPHYG

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: dr.olga.pogorelova@gmail.com

[Погорелова О.А.* — к.м.н., с.н.с. лаборатории ультразвуковых методов исследования сосудов, ORCID: 0000-0001-7897-4727, Трипотень М.И. — к.м.н., с.н.с. лаборатории ультразвуковых методов исследования сосудов, ORCID: 0000-0003-4462-3894, Мельников И.С. — н.с. лаборатории клеточного гемостаза, м.н.с. лаборатории искусственной газовой среды и биомеханики, ORCID: 0000-0001-5241-3091, Хамчиева Л.Ш. — к.м.н., м.н.с. лаборатории ультразвуковых методов исследования сосудов, ORCID: 0000-0002-7868-1163, Тамаева Б.М. — аспирант отдела проблем атеросклероза, ORCID: 0000-0002-3266-881X, Козлов С.Г. — д.м.н., с.н.с. отдела проблем атеросклероза, ORCID: 0000-0001-8800-1670, Балахонова Т.В. — д.м.н., профессор, г.н.с., руководитель лаборатории ультразвуковых методов исследования сосудов, ORCID: 0000-0002-7273-6979].

Qualitative and quantitative ultrasound characteristics of carotid plaques in patients with moderate SCORE risk: 7-year prospective follow-up

Pogorelova O. A.¹, Tripoten M. I.¹, Melnikov I. S.^{1,2}, Khamchieva L. Sh.¹, Tamaeva B. M.¹, Kozlov S. G.¹, Balakhonova T. V.¹

¹E. I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology. Moscow; ²Institute of Biomedical Problems. Moscow, Russia

Aim. To assess asymptomatic carotid atherosclerosis in patients with moderate cardiovascular risk over a 7-year prospective follow-up using non-invasive ultrasound markers.

Material and methods. Eighty patients (47 men and 33 women) aged 53,1±5,9 years with moderate Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) level, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) of 2,7-4,8 mmol/l and asymptomatic hemodynamically insignificant (stenosis <50%) carotid atherosclerosis (CA). Patients underwent CA ultrasound (PHILIPS IU22) at baseline and after 7 years. Plaque number, maximum plaque height, total plaque height, total CA stenosis, visual plaque morphology, gray-scale median (GSM), and intima-media thickness of the right and left common CAs were assessed. All patients were prescribed atorvastatin therapy at a dose of 10-40 mg until a target LDL-C level <2,6 mmol/l was achieved.

Results. During the follow-up period, a significant increase was noted in the number of plaques, the maximum and total plaque height, total CA stenosis, and intima-media thickness of the right and left common CAs. An increase in GSM was detected in 79% of plaques on statin therapy. Plaque echogenicity increased by 4,90 [0,51; 17,41] (p < 0,001) or 7,2% [0,7%; 29%] (p < 0,001) over seven years. Regression analysis adjusted for sex and age showed the dependence of GSM changes (Δ GSM) on changes in the LDL-C level (Δ LDL-C) (p=0,049). With a decrease in LDL-C by 1 mmol/l, an increase in average GSM was noted by 5,9 (0,03-11,78). The maximum plaque height increased significantly after 7-year follow-up from 1,80 [1,50; 2,20] to 2,00 [1,63; 2,68] mm (p=0,044). In patients who reached a LDL-C level of 1,8 mmol/l, the maximum plaque height decreased more than in patients who did not reach this level (-0,07 [-0,45; 0,14] mm and 0,20 [-0,05; 0,40] mm, respectively (p=0,028)). Regression analysis adjusted for sex and age did not reveal a relationship between the change of

maximum plaque height with Δ LDL-C and Δ high-density lipoprotein cholesterol, but with LDL-C level after 7 years.

Conclusion. Statin therapy in patients with CA stenosis <50% stabilizes the plaques due to echogenicity increase. LDL-C <1,8 mmol/l can lead to a decrease in maximum plaque height.

Keywords: atherosclerosis, carotid arteries, ultrasound, echogenicity, gray-scale median, maximum plaque height, plaque morphology, statins.

Relationships and Activities: none.

Pogorelova O. A.* ORCID: 0000-0001-7897-4727, Tripoten M. I. ORCID: 0000-0003-4462-3894, Melnikov I. S. ORCID: 0000-0001-5241-3091, Khamchieva L. Sh. ORCID: 0000-0002-7868-1163, Tamaeva B. M. ORCID: 0000-0002-3266-881X, Kozlov S. G. ORCID: 0000-0001-8800-1670, Balakhonova T. V. ORCID: 0000-0002-7273-6979.

*Corresponding author:

dr.olga.pogorelova@gmail.com

Received: 10/09-2023

Revision Received: 17/09-2023

Accepted: 09/10-2023

For citation: Pogorelova O. A., Tripoten M. I., Melnikov I. S., Khamchieva L. Sh., Tamaeva B. M., Kozlov S. G., Balakhonova T. V. Qualitative and quantitative ultrasound characteristics of carotid plaques in patients with moderate SCORE risk: 7-year prospective follow-up. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(10):3732. doi:10.15829/1728-8800-2023-3732. EDN RUPHYG

АСБ — атеросклеротическая бляшка, вЧРБ — С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОСА — общая сонная артерия, СА — сонная артерия, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, ТКМ — толщина комплекса интима-медиа, ХС — холестерин, УЗИ — ультразвуковое исследование, GSM — grey-scale median (медиана серой шкалы), SCORE — Systematic Coronary Risk Evaluation.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Структура и высота атеросклеротической бляшки по данным ультразвукового исследования имеет прогностическое значение в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Что добавляют результаты исследования?

- Длительная терапия статинами приводит к увеличению эхогенности атеросклеротических бляшек (АСБ) сонных артерий.
- Показана зависимость увеличения эхогенности АСБ у пациентов с умеренным сердечно-сосудистым риском от снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности.
- Выявлено значимое уменьшение максимальной высоты АСБ сонных артерий при снижении холестерина липопротеинов низкой плотности <1,8 ммоль/л на фоне при длительной терапии статинами.

Key messages

What is already known about the subject?

- Plaque structure and height according to ultrasound has prognostic value regarding adverse cardiovascular events.

What might this study add?

- Long-term statin therapy leads to an increase in carotid plaque echogenicity.
- The dependence of plaque echogenicity increase in patients with moderate cardiovascular risk with a decrease in low-density lipoprotein cholesterol was shown.
- A significant decrease in maximum plaque height was revealed with a decrease in low-density lipoprotein <1,8 mmol/l during long-term statin therapy.

Введение

Структура атеросклеротических бляшек (АСБ) имеет большое прогностическое значение в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [1]. Гипоэхогенные АСБ, которые характеризуются низким значением параметра медианы серой шкалы (Grey Scale Median, GSM), и АСБ неоднородной структуры, с наличием неоваскуляризации ассоциированы с неблагоприятным прогнозом больных с каротидным атеросклерозом [2-4]. Нестабильные гипоэхогенные АСБ в сонной артерии (СА) тесно связаны с развитием острого коронарного синдрома [5]. Важность определения эхогенности АСБ в СА и неоваскуляризации по данным контраст-усиленного ультразвукового исследования (УЗИ) при стратификации сердечно-сосудистого риска (ССР) отмечена в рекомендациях Американского общества эхокардиографии (2020); по мнению экспертов, основным ультразвуковым параметром в рестратификации ССР является максимальная высота АСБ в СА у пациентов низкого и умеренного риска по Фреммингемской шкале риска (Framingham Risk Score, FRS) и оценке атеросклероза в динамике [6]. Последние исследования показали, что максимальная высота АСБ $\geq 1,5$ мм у пациентов, направленных на плановую коронароангиографию, при среднем сроке наблюдения 3,6 лет, прогнозирует транзиторные ишемические атаки, а максимальная высота АСБ $> 2,45$ мм прогнозирует инфаркт миокарда без подъема ST [7].

В настоящее время ведется поиск новых неинвазивных диагностических маркеров для прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, основанный на выявлении и детальном описании нестабильных АСБ [8-11]. Важным аспектом является возможность их применения при оценке состояния артериального русла на фоне патогенетической терапии [12, 13]. К таким маркерам могут быть отнесены параметры АСБ СА, оцененные в ходе УЗИ, такие как высота АСБ, процент стеноза, количество АСБ, эхогенность АСБ по параметру GSM, неоваскуляризация бляшки, неровная или изъязвленная поверхность АСБ и показатели структуры АСБ при визуальной оценке ультразвукового изображения (гетерогенная структура, низкая эхогенность, локальный кальциноз и т.д.). В ряде исследований показано замедление прогрессирования каротидного атеросклероза на фоне гиполипидемической терапии [14]. Все большее число исследований демонстрирует очень умеренную регрессию АСБ СА, вызванную статинами, в то время как их стабилизирующее воздействие на структуру АСБ гораздо выше [15, 16]. Назначение статинов пациентам с каротидным атеросклерозом, не требующим реваскуляризации, т.е. с гемодинамически незначимым атеросклерозом, приводит к стабилизации АСБ и улучшению прогноза пациентов [17].

Исследования, посвященные изучению влияния длительной терапии статинами на изменение эхогенности, структуры и высоты АСБ с помощью показателей, полученных в ходе УЗИ у пациентов с бессимптомным атеросклерозом СА и умеренным или низким ССР, немногочисленны.

Цель исследования — оценка динамики бессимптомного каротидного атеросклероза при 7-летнем проспективном наблюдении с помощью неинвазивных маркеров, полученных в ходе УЗИ.

Материал и методы

В период 2012-2014 гг было обследовано 100 пациентов в возрасте 40-65 лет, умеренного ССР по шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), с уровнем холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) 2,7-4,8 ммоль/л, бессимптомным гемодинамически незначимым (стенозы $< 50\%$) атеросклерозом СА по данным УЗИ, ранее не получавших гиполипидемическую терапию. В исследование не включали пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), с транзиторными ишемическими атаками и острым нарушением мозгового кровообращения в анамнезе, симптоматическим атеросклерозом периферических артерий, атеросклерозом СА и периферических артерий, стенозирующим их просвет $\geq 50\%$, аневризмой аорты, сахарным диабетом 1 и 2 типов, семейной гиперхолестеринемией, артериальной гипертензией, с хронической болезнью почек, с уровнем ХС ЛНП $\geq 4,9$ ммоль/л и $\leq 2,6$ ммоль/л, с уровнем триглицеридов (ТГ) $> 4,5$ ммоль/л, с подъемом аланинтрансаминазы и/или аспартаттрансаминазы в ≥ 3 раза относительно верхней границы нормы, с расчетным 10-летним ССР по шкале SCORE $\geq 5\%$, с хроническими воспалительными заболеваниями, в т.ч. аутоиммунного генеза, со злокачественными новообразованиями, аллергической сенситизацией организма, имеющих противопоказания к приему статинов. Пациенты, включенные в исследование, получали терапию аторвастатином в дозе 10-40 мг/сут. для достижения целевого уровня ХС ЛНП $< 2,6$ ммоль/л. Пациенты наблюдались кардиологом в течение 7 лет с ежегодной консультацией врача и контролем показателей липидного профиля. В конечный анализ были включены 80 пациентов (47 мужчин, 33 женщины) средний возраст $53,2 \pm 5,9$ лет, пришедших на повторное исследование через 7 лет, показавших высокую приверженность к терапии статинами. Исходно проводилось стандартное клиническое обследование, включавшее осмотр, сбор анамнеза, измерение роста и веса больного с определением индекса массы тела, биохимический анализ крови с определением липидного профиля, стратификация риска по шкале SCORE согласно рекомендациям, действующим на момент включения пациентов в исследование [18]. Определение липидного профиля и высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) проводилось по стандартной методике в отделении клинической лабораторной диагностики ФГБУ "НМИЦ кардиологии им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России.

УЗИ экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий проводилось исходно и через 7 лет наблюдения по описанной ранее методике двумя опытными операторами [19]. Оно включало определение количества АСБ в СА, суммарного стеноза СА, суммарной высоты АСБ

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов умеренного риска по шкале SCORE с бессимптомным атеросклерозом СА

Показатель	
Возраст, лет	53,23±5,89
Мужчины/женщины	47 (59%)/33 (41%)
Семейный анамнез по ИБС	17 (21%)
Курение	22 (28%)
Курение в анамнезе	9 (11%)
ИМТ, кг/м ²	27,7±4,76
ИМТ ≥30 кг/м ²	20 (25%)
Общий ХС, ммоль/л	5,69 [5,10; 6,26]
ТГ, ммоль/л	1,38 [1,01; 2,10]
ХС ЛНП, ммоль/л	3,76 [3,31; 4,24]
ХС ЛВП, ммоль/л	1,10 [0,98; 1,37]

Примечание: данные в таблице представлены как медиана [интерквартильный размах] или среднее значение ± стандартное отклонение, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, SCORE — Systematic Coronary Risk Evaluation.

СА, максимальной высоты АСБ СА, толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) правой и левой общей СА (ОСА), структуру АСБ СА. Структуру АСБ СА оценивали качественно (визуально) и количественно — эхогенность АСБ по параметру GSM. УЗИ экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий осуществляли на ультразвуковой системе iU-22 (Phillips), оснащенной линейным датчиком 9-3 МГц. Использовали В-режим сканирования, цветовое картирование потока в энергетическом и скоростном режимах, анализ спектра доплеровского сдвига частот. Полученные статистические изображения и видеоролики при синхронизации с зубцом R на электрокардиограмме сохраняли в формате DICOM для последующей обработки на рабочей станции MultiVox (регистрационное удостоверение федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития ФС00262006/4783-06). АСБ считали локальное образование, выступающее в просвет артерии, как минимум, на 0,5 мм от величины окружающей ТКИМ, или на величину, равную 50% от величины окружающей ТКИМ, или образование с увеличением ТКИМ >1,5 мм [20]. Выраженность стенозирования СА определяли по критериям ECST (European Carotid Surgery Trial) (исходный диаметр артерии в месте стеноза/диаметр просвета артерии в месте стеноза ×100%). Количество АСБ определяли как суммарное количество всех бляшек в 6 сегментах — на протяжении обеих ОСА, обеих бифуркаций ОСА и обеих внутренних СА. Показатель суммарного стеноза рассчитывали, как сумму стенозов в 6 сегментах СА, выраженный в %. Показатель суммарной высоты АСБ рассчитывали, как сумму максимальных высот АСБ в мм в обеих СА в пределах 4 сегментов — в среднем и дистальном сегментах протяженностью по 1,5 см ОСА, в области бифуркации ОСА и на протяжении 1,5 см в проксимальном сегменте внутренней СА. Измерение ТКИМ в автоматическом режиме проводили с помощью расширенного модуля количественной оценки 2D изо-

бражений QLab (Philips). Измерение усредненной ТКИМ проводили с обеих сторон в продольном сечении в дистальной трети ОСА на расстоянии 1 см проксимальнее бифуркации. Измеряли ТКИМ дальней от датчика стенки ОСА как расстояние между границей раздела интима-просвет сосуда и границей медиа-адвентиция. ТКИМ правой и ТКИМ левой ОСА рассчитывали, как максимальное значение из 6 средних значений, полученных при трех последовательных измерениях прямым доступом и трех последовательных измерениях латеральным доступом для правой и левой СА, соответственно [21]. Количественную оценку эхогенности АСБ проводили на рабочей станции MultiVox, где методом ручного оконтуривания были определены интенсивность АСБ, интенсивность просвета артерии и интенсивность адвентиции. Далее при помощи специального программного алгоритма, включающего нормализацию изображения по референсным значениям черного (0-5, кровь) и белого (180-200, адвентициальный слой) цветов, вычисляли модифицированную GSM, которую принимали за значение эхогенности АСБ [22, 23]. Под "максимальной GSM" понимали максимальную GSM из всех имеющихся АСБ у пациента, под "средней GSM" — среднюю GSM АСБ у пациента, под "минимальной GSM" — минимальную GSM всех АСБ пациента участника, под "суммарной GSM" — сумму GSM АСБ одного пациента.

Ультразвуковую структуру АСБ оценивали с помощью визуального анализа серой шкалы на рабочей станции MultiVox. Оценивали следующие ультразвуковые параметры структуры АСБ [19]:

- гетерогенная структура — АСБ считали гетерогенной, если эхогенность >10% АСБ отличалась от эхогенности остальной части АСБ на два или более типа эхогенности,
- гипоехогенный компонент — выделяли две градации гипоехогенного компонента: это наличие малых гипоехогенных зон в теле АСБ (<2,0 мм) и преимущественно гипоехогенные АСБ (>50% компонентов низкой эхогенности),
- неровная поверхность определялась как наличие углублений на поверхности АСБ глубиной ≥0,4 мм,
- кальциноз — наличие локального кальциноза в виде небольших гиперэхогенных участков в теле АСБ (≤2,0 мм) и наличие преимущественно кальцинированной АСБ (>50% от размера АСБ),
- муральный рост — наличие положительного ремоделирования или расширения артерии в месте атеросклеротического поражения,
- слоистая структура — наличие дополнительных гиперэхогенных отражений линейной формы в изображении тела АСБ, параллельных границе раздела медиа-адвентиция стенки сосуда.

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ кардиологии" Минздрава России и выполнено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации 1964г. У всех пациентов получено информированное согласие в письменной форме.

Статистический анализ. Статистический анализ проводили при помощи языка R 4.1 с открытым исходным кодом. Количественные переменные описывали медианой и интерквартильным размахом (Me) [Q25; Q75] или средним и стандартным отклонением (M±SD). Качественные показатели описывали относительными частото-

Таблица 2

Динамика биохимических показателей на фоне 7-летнего наблюдения (n=80)

Показатель	Исходно	7 лет	Δ^*	p
Общий ХС, ммоль/л	5,69 [5,10; 6,26]	4,11 [3,70; 4,36]	-1,58	<0,001
ТГ, ммоль/л	1,38 [1,01; 2,10]	1,17 [0,94; 1,60]	-0,22	<0,001
ХС ЛНП, ммоль/л	3,76 [3,31; 4,24]	2,27 [1,99; 2,40]	-1,49	<0,001
ХС ЛВП, ммоль/л	1,10 [0,98; 1,37]	1,23 [1,04; 1,46]	+0,12	0,002

Примечание: * — различия между медианой "исходно" и медианой "7 лет", ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ХС — холестерин, ТГ — триглицериды.

Таблица 3

Динамика показателей УЗИ СА на фоне 7-летнего наблюдения (n=80)

Признак	Исходно	7 лет	Δ^*	p
Количество АСБ	2,3±1,3	3,1±1,5	+0,76	<0,001
Максимальная высота АСБ, мм	1,80 [1,50; 2,20]	2,00 [1,63; 2,68]	+0,20	0,044
Суммарная высота АСБ, мм	4,10 [2,34; 7,36]	6,19 [3,83; 10,93]	+2,09	<0,001
Суммарный стеноз, %	55,00 [28,75; 96,25]	85,00 [48,75; 135,00]	+30,00	<0,001
ТКИМ правая ОСА, мм	0,68 [0,61; 0,78]	0,73 [0,64; 0,85]	+0,05	<0,001
ТКИМ левая ОСА, мм	0,65 [0,60; 0,77]	0,72 [0,61; 0,84]	+0,07	<0,001
Максимальная GSM	74,0 [59,0; 84,6]	88,5 [72,7; 98,5]	+14,5	<0,001
Минимальная GSM	57,4 [46,9; 67,4]	59,5 [47,6; 70,2]	+2,1	0,022
Суммарная GSM	111,6 [62,2; 186,8]	204,9 [123,5; 335,1]	+93,3	<0,001
Средняя GSM	63,7 [53,8; 75,1]	73,3 [62,9; 83,9]	+9,6	<0,001

Примечание: данные в таблице представлены как медиана [интерквартильный размах] или среднее значение ± стандартное отклонение, * — разница между средним/медианой "исходно" и средним/медианой "7 лет". АСБ — атеросклеротическая бляшка, ОСА — общая сонная артерия, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа, GSM — медиана серой шкалы.

тами в процентах. Оценка различий между независимыми группами для непрерывных показателей проводилась при помощи критерия Манна-Уитни, для дискретных — при помощи точного теста Фишера. Оценка различий между зависимыми группами для непрерывных показателей проводилась при помощи критерия Вилкоксона. Оценка ассоциаций между непрерывными характеристиками бляшек и другими параметрами проводилась при помощи линейной регрессии с поправкой на возраст и пол. Дополнительно ассоциация оценивалась устойчивой к выбросам квантильной регрессией с поправкой на пол и возраст. Поправка на множественные сравнения не проводилась. Значимость различий для всех проверяемых гипотез устанавливали на уровне $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Средний возраст пациентов составил 53 года (от 39 и до 66), 47 (59%) пациентов были мужчинами. 17 (21%) пациентов имели отягощенную наследственность в отношении ИБС, 22 (28%) были курильщики. Уровень общего ХС был равен 5,69 [5,10; 6,26] ммоль/л, ХС ЛНП — 3,76 [3,31; 4,24] ммоль/л, ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) — 1,10 [0,98; 1,37] ммоль/л, ТГ — 1,38 [1,01; 2,10] ммоль/л. Через 7 лет наблюдения отмечено статистически значимое снижение уровней общего ХС, ХС ЛНП, ТГ и повышение ХС ЛВП (таблица 2). Уровень ХС

ЛНП <2,6 ммоль/л был достигнут у всех пациентов. Уровень вЧСРБ оценивали по истечении 7 лет, он составил 1,05 [0,7; 2,1] мг/л.

В таблице 3 представлена динамика количественных показателей АСБ СА через 7 лет терапии с помощью статинов. Отмечено статистически значимое увеличение количества АСБ, максимальной и суммарной высоты АСБ, суммарного стеноза СА, ТКИМ правой и левой ОСА.

Эхогенность с помощью GSM была оценена у 181 АСБ СА. Проводили сравнение эхогенности исходно и через 7 лет для АСБ, выявленных на первом визите. Для оценки эхогенности АСБ конкретного пациента GSM его АСБ была сгруппирована следующим образом. Средняя эхогенность АСБ исходно составила 63,7 [53,8; 75,1], через 7 лет наблюдения GSM составила 73,3 [62,9; 83,9] ($p < 0,001$). Данные по динамике минимальной, максимальной и суммарной эхогенности представлены в таблице 3. Увеличение GSM наблюдалось в 79% АСБ на терапии статинами. Эхогенность отдельных АСБ увеличилась на 4,90 [0,51; 17,41] ($p < 0,001$) или 7,2% [0,7%; 29%] ($p < 0,001$) за 7 лет. Это эквивалентно увеличению GSM на ~1% [0,1%; 3,7%] в год.

При проведении регрессионного анализа с поправкой на пол и возраст получена зависимость увеличения средней GSM от снижения уровня ХС ЛНП, а именно: за 7 лет при снижении ХС ЛНП

Таблица 4

Динамика ультразвуковых параметров структуры АСБ СА
на фоне 7-летнего наблюдения на фоне терапии статинами (n=181 АСБ)

Показатель	Частота признака исходно	Частота признака через 7 лет	Среднее количество АСБ исходно	Среднее количество АСБ через 7 лет	Δ	p
Гетерогенная структура	65,2%	64,4%	1,49±1,30	1,44±1,24	-0,05±0,95	0,636
Низкая эхогенность	11%	7,3%	0,25±0,61	0,16±0,49	-0,09±0,49	0,109
Малые гипоехогенные зоны	6,6%	4,5%	0,15±0,46	0,10±0,41	-0,05±0,39	0,251
Преимущественно гипоехогенные АСБ	4,4%	2,8%	0,10±0,34	0,06±0,29	-0,04±0,30	0,259
Кальциноз	12,8%	24,9%	0,29±0,74	0,56±0,96	0,27±0,57	<0,001
Массивный кальциноз	5,6%	14,7%	0,13±0,46	0,33±0,75	0,20±0,54	0,001
Локальный кальциноз	7,2%	10,2%	0,16±0,44	0,23±0,53	0,06±0,54	0,300
Муральный рост	1,1%	0,6%	0,03±0,23	0,01±0,11	-0,01±0,11	0,320
Слоистая структура	15,5%	10,2%	0,35±0,58	0,23±0,48	-0,13±0,43	0,011
Неровная поверхность	10,5%	13,6%	0,24±0,49	0,30±0,61	0,06±0,56	0,320

Примечание: АСБ — атеросклеротическая бляшка, СА — сонная артерия.

Таблица 5

Динамика ультразвуковых параметров в зависимости
от достижения целевых значений ХС ЛНП

Показатель	<2,6 ммоль/л, n=80	<2,2 ммоль/л, n=35	<1,8 ммоль/л, n=15	p*
Δ количества АСБ	0,76±1,01	0,51±0,70	0,53±0,64	0,085
Δ максимальной высоты АСБ, мм	0,10 [-0,20; 0,30]	0,00 [-0,30; 0,20]	-0,07 [-0,45; 0,14]	0,004
Δ суммарной высоты АСБ, мм	1,43 [-0,03; 2,70]	1,23 [-0,03; 1,98]	1,23 [0,01; 2,34]	0,037
Δ суммарного стеноза, %	20,00 [0,00; 35,00]	10,00 [0,00; 25,00]	10,00 [2,50; 25,00]	0,051
Δ ТКИМ правой ОСА, мм	0,05 [-0,01; 0,12]	0,02 [-0,02; 0,09]	0,01 [-0,06; 0,09]	0,007
Δ ТКИМ левой ОСА, мм	0,04 [-0,01; 0,09]	0,03 [-0,03; 0,07]	0,04 [-0,05; 0,07]	0,24

Примечание: * — линейная регрессия параметра на ХС ЛНП с поправкой на пол и возраст. АСБ — атеросклеротическая бляшка, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОСА — общая сонная артерия, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа, ХС — холестерин.

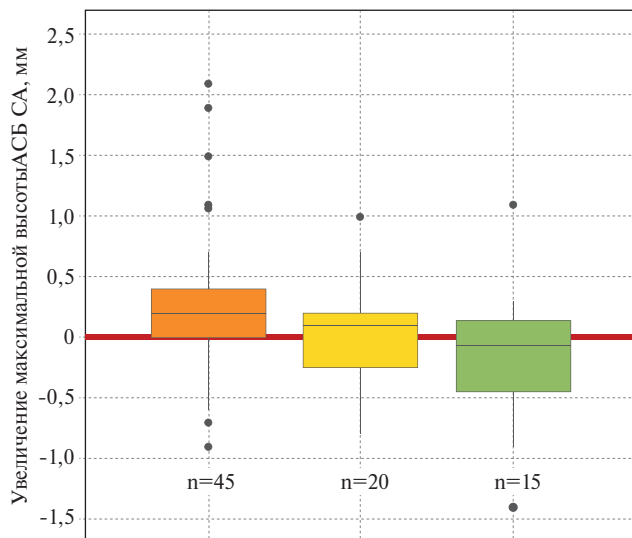
на 1 ммоль/л отмечено увеличение средней GSM на 5,9 (0,03-11,78) (p=0,049). При проведении регрессионного анализа не было получено зависимости динамики GSM от динамики ХС ЛВП и от уровней ХС ЛНП, ХС ЛВП, вчСРБ через 7 лет наблюдения.

Визуальный анализ структуры АСБ в динамике (n=181) в серой шкале был проведен без учета вновь появившихся АСБ (таблица 4). При динамическом наблюдении было отмечено статистически незначимое уменьшение АСБ низкой эхогенности как содержащих малые гипоехогенные зоны, так и преимущественно гипоехогенных АСБ. Выявлено статистически значимое увеличение АСБ с кальцинозом с 12,8 до 24,9% от общего числа АСБ (p<0,001). Доля преимущественно кальцинированных АСБ достоверно увеличилась с 5,6 до 14,7% (p=0,001), а число АСБ с локальным кальцинозом значимо не изменилось. Через 7 лет терапии статинами отмечено достоверное снижение выявления слоистой структуры АСБ с 15,5 до 10,2% (p=0,011).

Были проанализированы ультразвуковые параметры атеросклеротической нагруженности СА,

такие как количество АСБ, максимальная высота АСБ, суммарная высота АСБ, суммарный стеноз СА, ТКИМ правой и левой ОСА при достижении пациентами уровней ХС ЛНП <2,5 ммоль/л, <2,2 ммоль/л и <1,8 ммоль/л. Результаты представлены в таблице 5.

При сравнении динамики основных УЗИ-параметров, отражающих выраженность атеросклероза СА в подгруппах выявлены статистически значимые различия в изменении максимальной высоты АСБ у пациентов, достигших и не достигших уровня ХС ЛНП ≤2,5 ммоль/л (соответственно 0,10 [-0,20; 0,30] и 1,30 [0,60; 2,33] мм, p=0,006), ≤2,2 ммоль/л (соответственно 0,00 [-0,30; 0,20] и 0,20 [0,00; 0,40] мм p=0,012), ≤1,8 ммоль/л (соответственно -0,07 [-0,45; 0,14] мм и 0,20 [-0,05; 0,40] мм, p=0,028) (рисунк 1). У лиц, достигших более низкого уровня ХС ЛНП наблюдалось наименьшее увеличение максимальной высоты АСБ, в ряде случаев была отмечена регрессия. Увеличение ТКИМ правой ОСА было достоверно меньше в подгруппе пациентов с достижением уровня ХС ЛНП, достигших 2,2 ммоль/л, чем в группе, не достигших этого уровня: 0,02 [-0,02; 0,09] и 0,07 [0,02; 0,13] мм, соответственно (p=0,021).



ХС ЛНП значимо ассоциирован с динамикой максимальной высоты АСБ с поправкой на пол и возраст ($p=0,004$)

- ХС ЛНП $>2,2$ ммоль/л
- ХС ЛНП $1,8-2,2$ ммоль/л
- ХС ЛНП $<1,8$ ммоль/л

Рис. 1 Динамика изменения максимальной высоты АСБ СА у пациентов умеренного ССР на терапии статинами в зависимости от уровня ХС ЛНП через 7 лет.

Примечание: АСБ — атеросклеротическая бляшка, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

При проведении регрессионного анализа с поправкой на пол и возраст пациентов выявлено значимое уменьшение максимальной высоты АСБ в зависимости уровня ХС ЛНП на 7 году наблюдения. При снижении концентрации ХС ЛНП на 1 ммоль/л отмечено достоверное уменьшение максимальной высоты АСБ на 0,6 (0,2-1,1) мм ($p=0,004$) (рисунок 2). Ассоциаций динамики максимальной высоты АСБ с уровнем ХС ЛВП, вЧСРБ через 7 лет наблюдения по данным регрессионного анализа обнаружено не было.

Обсуждение

Назначение статинов пациентам с установленным атеросклерозом СА, как требующих, так и не требующих реваскуляризации, снижает частоту последующих цереброваскулярных событий [17]. Это связано не только с гипوليлипемическими свойствами статинов, но и с их плеiotропным действием. Стабилизирующее действие статинов на АСБ СА может быть обусловлено подавлением воспаления и неоваскуляризации в АСБ. Снижение уровня ХС ЛНП [24] и противовоспалительный эффект действия статинов [25] сопровождаются уменьшением объема и стабилизацией АСБ, о чем свидетельствует повышение их эхогенности. Существуют доказательства того, что влияние статинов на

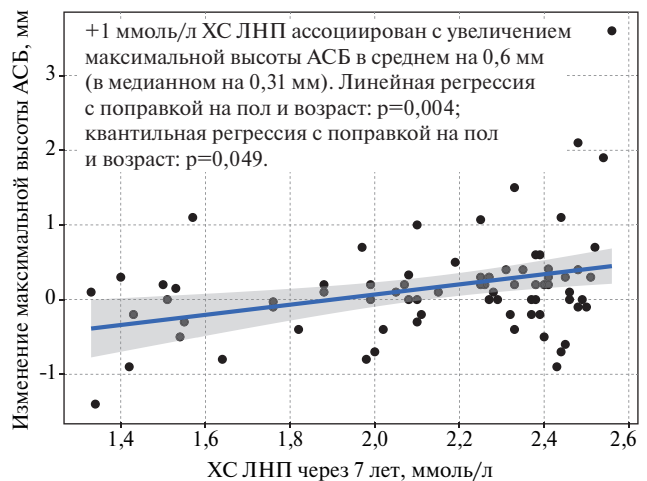


Рис. 2 Зависимость изменения максимальной высоты АСБ от уровня ХС ЛНП.

Примечание: АСБ — атеросклеротическая бляшка, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

размер АСБ проявляется позже, после изменения эхогенности, что верно, как для СА, так и для коронарных артерий [26].

В систематическом обзоре и метаанализе Ibrahim P был проведен анализ 9 исследований ($n=566$), посвященных изучению эхогенности АСБ СА с помощью УЗИ у пациентов на терапии статинами [13]. Эхогенность АСБ СА увеличивалась на 29% (95% доверительный интервал: 22-36%), $p<0,001$, $I^2=92,1\%$. Увеличение эхогенности наступало уже в первый месяц терапии, и постепенно увеличивалось к 12 мес., зависело оно от дозы препаратов и от продолжительности приема статинов. Kadoglou N, et al. (2008) у пациентов со стенозами $>40\%$ на терапии аторвастатином 10-80 мг в течение 6 мес. при снижении ХС ЛНП $<2,6$ ммоль/л выявили увеличение эхогенности с $58,33\pm24,38$ до $79,33\pm22,30$ ($p<0,001$) и связь Δ GSM и Δ ХС ЛНП ($p=0,01$). Позднее те же авторы показали, что Δ GSM зависела от Δ ХС ЛНП: при снижении ХС ЛНП $<1,8$ ммоль/л терапия аторвастатином привела к увеличению GSM на 51%, что было достоверно больше, чем у пациентов со снижением ХС ЛНП $<2,6$ ммоль/л — 33% [12]. Однако в результате обобщения всех исследований метаанализа не было получено достоверной зависимости повышения эхогенности АСБ на фоне приема статинов от снижения уровня ХС ЛНП и повышения ХС ЛВП, а только от снижения концентрации в крови вЧСРБ. Важным выводом этого метаанализа является тот факт, что индуцированное статинами повышение эхогенности АСБ СА и других характеристик стабильности АСБ не зависит от изменений размера АСБ. Позднее Marchione P, et al. (2015) также выявили взаимосвязь Δ GSM от Δ вЧСРБ ($r=-0,398$, $p=0,021$) и Δ GSM от Δ ХС ЛНП ($r=-0,456$, $p=0,007$) на агрессивной терапии аторвастатином 80 мг [15].

Ранее нами было показано, что агрессивная гиполипидемическая терапия (достижение уровня ХС ЛНП $<1,8$ ммоль/л) с помощью аторвастатина у пациентов с умеренным суммарным риском и бессимптомным гемодинамически незначимым атеросклерозом и гиполипидемическая терапия, направленная на достижение уровня ХС ЛНП $<2,6$ ммоль/л по истечении 1 года наблюдения приводят к одинаковому увеличению эхогенности АСБ, оцененной по параметру GSM. Это свидетельствует от том, что увеличение эхогенности АСБ не связано с уровнем снижения ХС ЛНП [27]. В настоящем исследовании получены данные о том, что длительная гиполипидемическая терапия с помощью аторвастатина, направленная на достижение уровня ХС ЛНП $<2,6$ ммоль/л сопряжена с увеличением максимальной, минимальной, средней и суммарной GSM у пациентов с умеренным суммарным риском и бессимптомным гемодинамически незначимым атеросклерозом ($p < 0,05$). Прирост изменения средней эхогенности отдельной АСБ составил 7,2%. У 17% АСБ GSM увеличилась на 50%, и только у 4,3% АСБ GSM возросла вдвое. В отличие от других исследований нами проведено длительное наблюдение за пациентами на терапии статинами и показано значимое увеличение эхогенности через 7 лет терапии. Анализ ассоциаций между GSM и ХС ЛНП на уровне пациентов при помощи линейной регрессии с поправкой на пол и возраст показал зависимость увеличения средней GSM от снижения уровня ХС ЛНП, но не от уровня повышения ХС ЛВП и конечного значения вЧСРБ. Было показано, что при снижении ХС ЛНП на 1 ммоль/л среднее значение GSM повышается на 5,9.

В настоящем наблюдении было получено статистически значимое увеличение количественных характеристик, отражающих атеросклеротическую нагруженность СА: количества АСБ, максимальной и суммарной высоты АСБ, суммарного стеноза СА, а также увеличение ТКМ правой и левой ОСА. Анализ показателей структуры АСБ показал увеличение кальцификации АСБ на фоне терапии статинами, при этом доля АСБ с массивным кальцинозом достоверно увеличилась с 5,6 до 14,7% ($p = 0,001$), а число АСБ с локальным кальцинозом значимо не изменилось. Кальцификация АСБ развивается в результате зависимых от воспаления механизмов, участвующих как в прогрессировании, так и в регрессии атеросклероза. При прогрессировании АСБ происходит начальное отложение кальция в некротическом ядре поражений, что называется микрокальцификацией, при регрессии АСБ противовоспалительные макрофаги могут способствовать макроскопическому отложению кальция, называемому макрокальцинозом [28]. В метаанализе 8 исследований было показано, что терапия статинами оказывает стабилизи-

рующее действие на морфологию АСБ, а именно вызывает регрессию атеромы и увеличение макроскопических отложений кальция [29]. Отечественные исследователи описали связь биохимических факторов кальцификации с развитием нестабильных АСБ в коронарных артериях [30]. Ряд авторов показали, что более высокие дозы статинов приводят к более высокой скорости коронарной кальцификации по сравнению с меньшими дозами [31]. Однако вопрос о взаимодействии статинов, уровней ингибиторов кальцификации, стабилизации АСБ за счет кальцификации не до конца изучен и требует дополнительных исследований. Анализируя другие параметры структуры при динамическом наблюдении, мы обратили внимание на достоверное снижение числа АСБ слоистой структуры. Этот параметр ранее был описан нами как один из признаков нестабильной АСБ в СА [32]. По результатам анализа структуры АСБ в настоящем исследовании можно говорить о стабилизации структуры АСБ СА на фоне терапии статинами за период 7-летнего наблюдения.

В последнее время все большее внимание уделяется оценке высоты АСБ как удобному и точному ультразвуковому маркеру прогнозирования сердечно-сосудистых событий у пациентов с выявленным атеросклерозом, и возможности его использования для стратификации риска больных с низким и умеренным ССР [7, 11, 15, 33-35]. В исследовании ANTIQUE (Atherosclerotic Plaque Characteristics Associated with a Progression Rate of the Plaque and a Risk of Stroke in Patients with the Carotid Bifurcation Plaque Study) показана важность определения высоты АСБ в СА для оценки прогрессирования каротидного атеросклероза [33]. Исследования, посвященные изучению динамики высоты АСБ на терапии статинами немногочисленны и показывают разные результаты. Так, Yamagami H, et al. (2008) при наблюдении за пациентами с гиперхолестеринемией на терапии статинами в течение 12 мес. отметили снижение высоты АСБ на фоне увеличения эхогенности, с помощью ИВА-анализа (Integrated Backscatter Analysis) [34]. В исследовании Marchione P, et al. (2015) у 210 пациентов с инсультом и транзиторной ишемической атакой на фоне агрессивной гиполипидемической терапии с помощью аторвастатина не отмечено изменения высоты АСБ и степени стеноза, независимо от дозы препарата, при этом выявлено доза-зависимое увеличение эхогенности АСБ по параметру GSM [15]. Снижение средней высоты АСБ было получено у пациентов с воспалительными заболеваниями и выявленным атеросклерозом СА на фоне терапии розувастатином в течение 18 мес. Исходная высота АСБ в данном исследовании была аналогична полученной нами у больных умеренного ССР с гемодинамически незначи-

ми стенозами СА и составила 1,80 [1,60-2,10] мм [35]. В нашем исследовании максимальная высота АСБ достоверно увеличилась через 7 лет наблюдения за пациентами с умеренным ССР в среднем по группе с 1,80 [1,50; 2,20] до 2,00 [1,63; 2,68] мм ($p=0,044$). При этом у пациентов с достижением уровня ХС ЛНП 1,8 ммоль/л отмечалось снижение высоты АСБ -0,07 [-0,45; 0,14] мм ($p=0,028$). Изменение высоты АСБ в настоящем исследовании не зависело от степени снижения ХС ЛНП и увеличения ХС ЛВП по данным регрессионного анализа, что сопоставимо с работой Rollefstad S (2015). В отличие от других авторов, была получена зависимость динамики максимальной высоты АСБ от конечного уровня ХС ЛНП при проведении регрессионного анализа с поправкой на пол и возраст. Увеличение ХС ЛНП на 1 ммоль/л ассоциировано с увеличением максимальной высоты АСБ на 0,6 мм.

Ограничения исследования. Ограничения исследования связаны с явкой только 80% пациентов на

повторный визит через 7 лет; отсутствием данных об уровне вЧСРБ на первом визите исследования; отсутствием данных об определении необходимого объема выборки для получения значимых изменений показателей.

Заключение

Терапия статинами у пациентов со стенозами СА <50% сопровождается стабилизацией АСБ за счет увеличения ее экзогенности и, при достижении значений ХС ЛНП <1,8 ммоль/л, может приводить к уменьшению максимальной высоты АСБ. Комбинированный ультразвуковой подход, включающий определение максимальной высоты и анализ структуры АСБ, может быть удобным инструментом для наблюдения за атеросклеротическим процессом в каротидном бассейне в динамике и на фоне терапии.

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

Литература/References

- Hirano M, Nakamura T, Kitta Y. Assessment of carotid plaque echolucency in addition to plaque size increases the predictive value of carotid ultrasound for coronary events in patients with coronary artery disease and mild carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2010;211(2):451-5. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2010.03.003.
- Gupta A, Kesavabhotla K, Baradaran H, et al. Plaque echolucency and stroke risk in asymptomatic carotid stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2015;46:91-7. doi:10.1161/STROKEAHA.114.006091.
- Huibers A, de Borst GJ, Bulbulia R, et al. ACST-1 collaborative group. Plaque Echolucency and the Risk of Ischaemic Stroke in Patients with Asymptomatic Carotid Stenosis Within the First Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST-1). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2016;51:616-21. doi:10.1016/j.ejvs.2015.11.013.
- Zhu Y, Deng YB, Liu YN, et al. Use of carotid plaque neovascularization of contrast-enhanced ultrasound to predict coronary events in patients with coronary artery disease. *Radiology*. 2013;268(1):54-60. doi:10.1148/radiol.13122112.
- Honda O, Sugiyama S, Kugiyama K, et al. Echolucent carotid plaques predict future coronary events in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1177-84. doi:10.1016/j.jacc.2003.09.063.
- Johri AM, Nambi V, Naqvi TZ, et al. Recommendations for the assessment of carotid arterial plaque by ultrasound for the characterization of atherosclerosis and evaluation of cardiovascular risk: from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2020;33(8):917-33. doi:10.1016/j.echo.2020.04.021.
- Johri AM, Lajkosz KA, Grubic N, et al. Maximum plaque height in carotid ultrasound predicts cardiovascular disease outcomes: a population-based validation study of the American society of echocardiography's grade II-III plaque characterization and protocol. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2021;37(5):1601-10. doi:10.1007/s10554-020-02144-5.
- Picano E, Paterni M. Ultrasound Tissue Characterization of Vulnerable Atherosclerotic Plaque. *Int J Mol Sci*. 2015;16:10121-33. doi:10.3390/ijms160510121.
- 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. *Kardiologiya*. 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.
- Ershova AI, Balakhonova TV, Ivanova AA, et al. The problem of cardiovascular risk stratification depending on the severity of carotid and femoral artery atherosclerosis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(2):2441. (In Russ.) Ершова А.И., Балахонова Т.В., Иванова А.А. и др. Проблема стратификации сердечно-сосудистого риска в зависимости от выраженности атеросклероза сонных и бедренных артерий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(2):2441. doi:10.15829/1728-8800-2020-2441.
- Genkel VV, Kuznetsova AS, Lebedev YeV, et al. Factors associated with the presence of prognostically unfavorable carotid atherosclerosis in men and women over age 40. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2021;45(4):33-40. (In Russ.) Генкель В.В., Кузнецова А.С., Лебедев Е.В. и др. Факторы, связанные с наличием прогностически неблагоприятного каротидного атеросклероза у мужчин и женщин старше 40 лет. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2021;45(4):33-40. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2021.04.0004.
- Kadoglou NP, Sailer N, Moutmzouoglou A, et al. Aggressive lipid-lowering is more effective than moderate lipid-lowering treatment in carotid plaque stabilization. *J Vasc Surg*. 2010;51:114-21. doi:10.1016/j.jvs.2009.07.119.
- Ibrahimi P, Jashari F, Bajraktari G, et al. Ultrasound assessment of carotid plaque echogenicity response to statin therapy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Sci*. 2015;16:10734-47. doi:10.3390/ijms160510734.
- Ahmadi A, Argulian E, Leipsic J, et al. From Subclinical Atherosclerosis to Plaque Progression and Acute Coronary

- Events: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2019;74(12):1608-17. doi:10.1016/j.jacc.2019.08.012.
15. Marchione P, Vento C, Morreale M, et al. Atorvastatin treatment and carotid plaque morphology in first-ever atherosclerotic transient ischemic attack/stroke: a case-control study. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2015;24(1):138-43. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.08.006.
16. Zhu YC, Jiang XZ, Bai QK, et al. Evaluating the efficacy of atorvastatin on patients with carotid plaque by an innovative ultrasonography. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2019;28(3):830-7. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.11.027.
17. Kadoglou NP, Khattab E, Velidakis N, et al. A new approach of statin therapy in carotid atherosclerosis: Targeting indices of plaque vulnerability on the top of lipid-lowering. A narrative review. Kardiol Pol. 2022;80(9):880-90. doi:10.33963/KP.a2022.0155.
18. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur Heart J. 2012;33(13):1635-701. doi:10.1093/eurheartj/ehs092.
19. Pogorelova OA, Tripoten MI, Guchaeva DA, et al. Carotid plaque instability in patients with acute coronary syndrome as assessed by ultrasound duplex scanning. Cardiologia. 2017;57(12):5-15. (In Russ.) Погорелова О.А., Трипотень М.И., Гучаева Д.А. и др. Признаки нестабильности атеросклеротической бляшки в сонных артериях у больных с острым коронарным синдромом по данным ультразвукового дуплексного сканирования. Кардиология. 2017;57(12):5-15. doi:10.18087/cardio.2017.12.10061.
20. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. Cerebrovasc Dis. 2012;34:290-6. doi:10.1159/000343145.
21. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. J Am Soc Echocardiogr. 2008;21:93-111. doi:10.1016/j.jecho.2007.11.011.
22. Sabetai MM, Tegos TJ, Nicolaides AN, et al. Reproducibility of computer-quantified carotid plaque echogenicity: can we overcome the subjectivity? Stroke. 2000;31:2189-96. doi:10.1161/01.str.31.9.2189.
23. Tripoten MI, Pogorelova OA, Khamchieva LSh, et al. Gray-scale median analysis in assessment of carotid arteries atherosclerotic plaques and its clinical value. Ultrasound and Functional Diagnostics. 2017;1:54-64. (In Russ.) Трипотень М.И., Погорелова О.А., Хамчиева Л.Ш. и др. Количественная оценка эхогенности атеросклеротических бляшек сонных артерий и ее значение в клинической практике. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2017;1:54-6.
24. Amarenco P, Labreuche J, Lavalley P, et al. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: Systematic review and up-to-date meta-analysis. Stroke. 2004;35(12):2902-9. doi:10.1161/01.STR.0000147965.52712.1a.
25. Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001;21:1712-9. doi:10.1161/hq1101.098486.
26. Noyes AM, Thompson PD. A systematic review of the time course of atherosclerotic plaque regression. Atherosclerosis. 2014;234:75-84. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.02.007.
27. Kozlov SG, Khamchieva LSh, Pogorelova OA, et al. Dynamics of asymptomatic atherosclerosis of carotid arteries depending on the achieved level of cholesterol in moderate-risk patients. Angiology and Vascular Surgery. 2018;24(2):11-8. (In Russ.) Козлов С.Г., Хамчиева Л.Ш., Погорелова О.А. и др. Динамика бессимптомного атеросклероза сонных артерий в зависимости от достигнутого уровня холестерина у пациентов с умеренным риском. Ангиология и сосудистая хирургия. 2018;24(2):11-8.
28. Atsushi Shioi, Yuji Ikari. Plaque calcification during atherosclerosis progression and regression. J Atheroscler Thromb. 2018; 25(4):294-303. doi:10.5551/jat.RV17020.
29. Puri R, Nicholls SJ, Shao M, et al. Impact of statins on serial coronary calcification during atheroma progression and regression. J Am Coll Cardiol. 2015;65:1273-82. doi:10.1016/j.jacc.2015.01.036.
30. Ragino Yul, Kashtanova EV, Murashov IS, et al. The study of biochemical factors of calcification of stable and unstable plaques in the coronary arteries of man. Kardiologiya. 2020;60(2):83-8. (In Russ.) Рагино Ю.И., Каштанова Е.В., Мурашов И.С. и др. Исследование биохимических факторов кальцификации стабильных и нестабильных бляшек в коронарных артериях человека. Кардиология. 2020;60(2):83-8. doi:10.18087/cardio.2020.2.n775.
31. Schmermund AAS, Budde T, Buziashvili Y, et al. Effect of intensive versus standard lipid-lowering treatment with atorvastatin on the progression of calcified coronary atherosclerosis over 12 months: A multicenter, randomized, double-blind trial. Circulation. 2006;113:427-37. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.568147.
32. Guchaeva DA, Tripoten MI, Pogorelova OA, et al. The echogenicity of atherosclerotic plaques in the carotid arteries in patients with acute coronary syndrome and its effect on the prognosis of cardiovascular events. Russian Journal of Cardiology. 2019;(5):30-6. (In Russ.) Гучаева Д.А., Трипотень М.И., Погорелова О.А. и др. Эхогенность атеросклеротических бляшек в сонных артериях у больных с острым коронарным синдромом и ее влияние на прогноз сердечно-сосудистых событий. Российский кардиологический журнал. 2019;(5):30-6. doi:10.15829/1560-4071-2019-5-30-36.
33. Školoudík D, Kešnerová P, Hrbáč T, et al. Risk factors for carotid plaque progression after optimising the risk factor treatment: substudy results of the Atherosclerotic Plaque Characteristics Associated with a Progression Rate of the Plaque and a Risk of Stroke in Patients with the carotid Bifurcation Plaque Study (ANTIQU). Stroke Vasc Neurol. 2022;7(2):132-9. doi:10.1136/svn-2021-001068.
34. Yamagami H, Sakaguchi M, Furukado S, et al. Statin therapy increases carotid plaque echogenicity in hypercholesterolemic patients. Ultrasound Med Biol. 2008;34(9):1353-9. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2008.01.019.
35. Rollefstad S, Ikdahl E, Hisdal J, et al. Rosuvastatin-Induced Carotid Plaque Regression in Patients With Inflammatory Joint Diseases: The Rosuvastatin in Rheumatoid Arthritis, Ankylosing Spondylitis and Other Inflammatory Joint Diseases Study. Arthritis Rheumatol. 2015;67(7):1718-28. doi:10.1002/art.39114.

Маркеры хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у пациентов с одышкой неуточненной этиологии

Иванова А. А., Рогожкина Е. А., Тимофеев Ю. С., Джигоева О. Н., Драпкина О. М.

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

Цель. Оценить частоту выявления клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных признаков хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) у пациентов с одышкой неуточненной этиологии, выявить маркеры структурного ремоделирования миокарда в данной группе пациентов.

Материал и методы. В ретроспективное исследование было включено 504 пациента в возрасте от 18 до 84 лет, госпитализированных в стационар в период 01.07.2022-31.03.2023гг. Пациенты были распределены в две группы в зависимости от наличия или отсутствия жалоб на одышку. Проводился сравнительный анализ ряда лабораторных и клинико-анамнестических показателей, а также данных эхокардиографии с целью выявления структурного ремоделирования миокарда.

Результаты. У пациентов с одышкой неуточненной этиологии достоверно чаще выявлялись признаки ремоделирования миокарда, ряд коморбидных патологий и метаболических нарушений, являющихся известными факторами риска ХСНсФВ. При построении модели для определения вероятности наличия структурного ремоделирования было выделено два наиболее значимых показателя: сам факт наличия одышки и сахарный диабет 2 типа.

Заключение. В рамках настоящей работы продемонстрирована взаимосвязь одышки неуточненной этиологии и наличия струк-

турного ремоделирования миокарда. Выявление определенных клинико-морфологических признаков ХСНсФВ у подобных пациентов требует настороженности и углубленного обследования с целью исключения данной патологии.

Ключевые слова: структурное ремоделирование, одышка, хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 06/10-2023

Рецензия получена 08/10-2023

Принята к публикации 09/10-2023



Для цитирования: Иванова А. А., Рогожкина Е. А., Тимофеев Ю. С., Джигоева О. Н., Драпкина О. М. Маркеры хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у пациентов с одышкой неуточненной этиологии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(10):3769. doi:10.15829/1728-8800-2023-3769. EDN FSJDXW

Markers of heart failure with preserved ejection fraction in patients with unexplained dyspnea

Ivanova A. A., Rogozhkina E. A., Timofeev Yu. S., Dzhiyeva O. N., Drapkina O. M.

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

Aim. To evaluate the prevalence of clinical, history, laboratory and ultrasound markers of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) in patients with unexplained dyspnea, as well as to identify markers of structural myocardial remodeling in this group of patients.

Material and methods. This retrospective study included 504 patients aged 18 to 84 years who were hospitalized from July 1, 2022 to March 31, 2023. Patients were divided into two groups depending on the presence of dyspnea. A comparative analysis of ultrasound parameters was carried out in order to identify myocardial structural remodeling.

Results. A number of associated conditions and metabolic disorders, which are known to be risk factors for HFpEF, were detected more often in patients with unexplained dyspnea and myocardial remodeling. A model to determine the probability of structural

remodeling was developed. Two most significant indicators were dyspnea and diabetes.

Conclusion. This study demonstrated the relationship between unexplained dyspnea and structural myocardial remodeling. Identification of certain clinical and morphological signs of HFpEF in such patients requires apprehensive attitude and in-depth examination in order to rule out it.

Keywords: structural remodeling, dyspnea, heart failure with preserved ejection fraction.

Relationships and Activities: none.

Ivanova A. A.* ORCID: 0000-0002-2812-959X, Rogozhkina E. A. ORCID: 0000-0001-8993-7892, Timofeev Yu. S. ORCID: 0000-0001-9305-6713,

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: annaivanova12121@yandex.ru

[Иванова А. А.* — м.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-2812-959X, Рогожкина Е. А. — м.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0001-8993-7892, Тимофеев Ю. С. — к.м.н., с.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, руководитель лаборатории изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-9305-6713, Джигоева О. Н. — д.м.н., в.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, директор Института профессионального образования, руководитель лаборатории кардиовизуализации, вегетативной регуляции и сомнологии, ORCID: 0000-0002-5384-3795, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Dzhioeva O. N. ORCID: 0000-0002-5384-3795, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: annaivanova12121@yandex.ru

Received: 06/10-2023

Revision Received: 08/10-2023

Accepted: 09/10-2023

For citation: Ivanova A. A., Rogozhkina E. A., Timofeev Yu. S., Dzhioeva O. N., Drapkina O. M. Markers of heart failure with preserved ejection fraction in patients with unexplained dyspnea. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(10):3769. doi:10.15829/1728-8800-2023-3769. EDN FSJDXW

АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИКСО ЛП — индекс конечно-систолического объема левого предсердия, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ОТС — относительная толщина стенки, СД — сахарный диабет, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ЭхоКГ — эхокардиография(-ческие), HFA-PEFF — Heart Failure Association — P: Pre-test assessment, E: Echocardiography and Natriuretic Peptide Score, F1: Functional testing, F2: Final aetiology, H2FPEF — (1) body mass index (BMI) >30 kg/m² (H); (2) use of ≥2 antihypertensive medications (H); (3) the presence of atrial fibrillation (F); (4) pulmonary hypertension defined as pulmonary artery systolic pressure >35 mm Hg (P); (5) elderly with an age >60 years (E); (6) elevated filling pressures evident from E/e' >9 (F), NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Одышка неуточненной этиологии в значительном числе случаев обусловлена наличием хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ).
- Выявление данной патологии представляет трудности ввиду отсутствия унифицированных алгоритмов диагностики и многообразия фенотипов пациентов.
- Структурное ремоделирование миокарда является одним из основных критериев ХСНсФВ.

Что добавляют результаты исследования?

- Сам факт наличия одышки неуточненной этиологии позволяет заподозрить наличие у пациента структурного ремоделирования миокарда.
- Выявление простых клинико-морфологических критериев ХСНсФВ способствует повышению настороженности специалистов в отношении ХСНсФВ.

Key messages

What is already known about the subject?

- Unexplained dyspnea in a significant number of cases is caused by heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF).
- HFpEF detection is difficult due to the lack of unified diagnostic algorithms and the variety of patient phenotypes.
- Structural myocardial remodeling is one of the main criteria for HFpEF.

What might this study add?

- The very fact of the presence of unexplained dyspnea makes it possible to suspect structural myocardial remodeling.
- Identification of simple clinical and morphological criteria for HFpEF helps to increase the alertness of specialists regarding HFpEF.

Введение

Растущая распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) с сохраненной фракцией выброса (ФВ) (ХСНсФВ) левого желудочка (ЛЖ) и ассоциированные с ней высокие уровни смертности и инвалидизации делают крайне актуальным поиск новых подходов к диагностике и лечению данной патологии. На долю ХСНсФВ приходится более половины всех пациентов с ХСН. По данным литературы в РФ доля таких пациентов достигает 78-83%. При этом в мировом врачебном сообществе до сих пор не достигнуто единство взглядов на определение и алгоритмы диагностики ХСНсФВ, а разработка универсального подхода затруднена в связи с недостаточным пониманием патогенеза данного заболевания и высокой гетерогенностью его фенотипов [1].

В настоящее время наиболее широко применяются европейский и американский алгоритмы диагностики ХСНсФВ — HFA-PEFF (Heart Failure Association — P: Pre-test assessment, E: Echocardiography

and Natriuretic Peptide Score, F1: Functional testing, F2: Final aetiology) и H2FPEF ((1) body mass index (BMI) >30 kg/m² (H); (2) use of ≥2 antihypertensive medications (H); (3) the presence of atrial fibrillation (F); (4) pulmonary hypertension defined as pulmonary artery systolic pressure >35 mm Hg (P); (5) elderly with an age >60 years (E); (6) elevated filling pressures evident from E/e' >9 (F)), которые включены в актуальные клинические рекомендации [2, 3]. Оба алгоритма направлены на оценку вероятности наличия ХСНсФВ у пациентов с одышкой неизвестной этиологии и включают измерение эхокардиографических (ЭхоКГ) параметров, оценку коморбидной патологии, симптомов и признаков ХСН. Ключевым звеном патогенеза ХСНсФВ является развитие структурного и функционального ремоделирования миокарда левых отделов сердца, в связи с чем в большинство алгоритмов диагностики входит ряд показателей, свидетельствующих о его наличии [4].

Результаты диагностики ХСНсФВ по различным алгоритмам в ряде случаев не соответству-

ют друг другу. Так, в когорте пациентов ($n=641$) с одышкой неизвестной этиологии лишь у 4% высокая вероятность ХСНсФВ определялась по обеим шкалам [5]. Еще одним ограничением алгоритмов HFA-PEFF и H2FPEF является необходимость проведения ЭхоКГ-исследования. По данным опроса специалистов по инструментальной диагностике в РФ, большинство из них не ориентированы на диагностику ХСНсФВ — полный перечень показателей, входящих в шкалу HFA-PEFF, рутинно измеряет лишь 11% специалистов [6]. Таким образом, у большинства пациентов с одышкой неуточненной этиологии исключение ХСНсФВ не проводится. В результате, пациенты с ХСНсФВ не получают необходимого лечения, что сопряжено с повышением риска смерти от данной патологии.

Хроническая одышка — один из симптомов, наиболее часто встречающихся в клинической практике и, в большинстве случаев, являющийся причиной для обращения к специалисту. Этиологические факторы развития одышки крайне многообразны, при этом у значительной доли пациентов конкретную причину ее возникновения установить не удается. Одной из наиболее распространенных причин одышки неуточненной этиологии является ХСНсФВ. Данная патология часто остается вне поля зрения специалистов ввиду многообразия фенотипических проявлений и отсутствия общепринятых алгоритмов диагностики. По данным литературы у >76% пациентов с одышкой неизвестного происхождения данный симптом обусловлен наличием ХСНсФВ [7].

Цель настоящей работы: оценить частоту выявления клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных признаков хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) у пациентов с одышкой неуточненной этиологии, выявить маркеры структурного ремоделирования миокарда в данной группе пациентов.

Материал и методы

В ретроспективный анализ были включены 504 пациента в возрасте от 18 до 84 лет, которые были госпитализированы в стационар ФГБУ "НМИЦ терапии и профилактической медицины" Минздрава России в период с 01.07.2022 по 31.03.2023гг.

Критерии включения: возраст >18 лет, наличие протокола ЭхоКГ, выполненного во время госпитализации, ФВ ЛЖ >50%. Критерии невключения: известные причины одышки — анемия средней и тяжелой степени тяжести, хроническая обструктивная болезнь легких средней и тяжелой степени тяжести, бронхиальная астма, стенокардия напряжения II-IV функционального класса, любые хронические заболевания в стадии обострения и/или декомпенсации; неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ); наличие системных заболеваний, активный рак; ФВ ЛЖ <50%.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами Надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России.

Проводился сплошной анализ выписных эпикризов из историй болезни пациентов, госпитализированных за указанный период. По результатам анализа была сформирована база данных, в которую вошла следующая информация о пациентах: пол, возраст, антропометрические данные, статус курения, ряд биохимических показателей — общий билирубин, общий белок, мочевины, лактатдегидрогеназа, креатинфосфокиназа, мочевины, глюкоза, аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, креатинин, скорость клубочковой фильтрации, натрий, калий, общий холестерин, триглицериды, холестерин (ХС) липопротеинов низкой, очень низкой и высокой плотности, ЭхоКГ-показатели, свидетельствующие о наличии ремоделирования миокарда — индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), относительная толщина стенки (ОТС) ЛЖ, индекс конечно-систолического объема левого предсердия (ИКСО ЛП), а также ФВ ЛЖ. В зависимости от выявленных структурных изменений выделялись лица с нормальной геометрией ЛЖ (ИММЛЖ ≤ 115 г/м² у мужчин, ≤ 95 г/м² у женщин, ОТС <0,42), концентрической гипертрофией (ИММЛЖ >115 г/м² у мужчин, >95 г/м² у женщин, ОТС >0,42), эксцентрической гипертрофией (изолированное увеличение ИММЛЖ) концентрическим ремоделированием (изолированное увеличение ОТС). Также оценивалось наличие или отсутствие следующих патологий в анамнезе: АГ, ишемической болезни сердца (ИБС), атеросклероза периферических артерий >50%, перенесенного инфаркта миокарда, перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения, фибрилляции предсердий (ФП), сахарного диабета (СД) 2 типа, неалкогольной жировой болезни печени, хронической болезни почек (ХБП), кардиомиопатий (в частности, гипертрофической кардиомиопатии). На основании данных из истории болезни определялось, предъявлял ли пациент жалобы на одышку при физической нагрузке.

В зависимости от наличия жалоб на хроническую одышку при физической нагрузке пациенты были разделены на две группы, сопоставимые по полу и возрасту. Проводился сравнительный анализ данных групп с целью выявления показателей, ассоциированных с наличием одышки и одновременно являющихся маркерами ХСНсФВ.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.0.9 (разработчик — ООО "Статтех", Россия). Категориальные показатели представлены абсолютными (n) и относительными (в %) частотами встречаемости. Все количественные данные описывались медианами (Me) и интерквартильными промежутками [Q1; Q3] или диапазонами Q1-Q3. Нормальность выборочных распределений количественных показателей проверялась по критерию Шапиро-Уилка. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Сравнение процентных долей при анализе 4-польных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона (при значениях ожидаемого явле-

Таблица 1

Клинико-анамнестические характеристики пациентов

Показатели	Общая характеристика	Пациенты с одышкой	Пациенты без одышки	p
Возраст, Ме [Q1; Q3]	62,0 [53,0;69,0]	64,0 [55,0;69,0]	60,0 [50,0;69,0]	0,069
Индекс массы тела, кг/м ² , Ме [Q1;Q3]	29,4 [25,9;33,2]	30,4 [26,7;34,7]	27,5 [24,5;30,3]	<0,001
Мужской пол, n (%)	55,3	57,8	49,0	0,069
Курение в анамнезе, %	39,9	36,5	43,6	0,309
Ожирение, n (%)	228 (45,2)	188 (82,5)	40 (17,5)	<0,001
АГ, n (%)	431 (85,5)	315 (89,2)	116 (76,8)	<0,001
ИБС, n (%)	248 (49,2)	181 (51,3)	67 (44,4)	0,156
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	107 (21,2)	83 (23,5)	24 (15,9)	0,055
Перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения, n (%)	42 (8,3)	33 (9,3)	9 (6,0)	0,207
ФП, n (%)	152 (30,2)	124 (35,1)	28 (18,5)	<0,001
СД 2 типа, n (%)	102 (20,2)	79 (22,4)	23 (15,2)	0,067
Атеросклероз периферических артерий >50%, n (%)	78 (15,5)	58 (16,5)	20 (13,2)	0,352
Неалкогольная жировая болезнь печени, n (%)	47 (9,3)	39 (11,3)	8 (5,6)	0,051
ХБП, n (%)	75 (14,6)	62 (17,6)	13 (8,6)	0,010
Кардиомиопатии, n (%)	25 (4,9)	1 (0,7)	24 (6,8)	0,004

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СД — сахарный диабет, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек.

ния >10). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона.

Построение модели определения вероятности наличия структурного ремоделирования выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка. Уровень значимости проверяемой гипотезы был принят равным 0,05.

Результаты

В исследование были включены 504 пациента (55,1% мужчин), разделенных на две группы в зависимости от наличия жалоб на одышку. Первую группу составили 353 человека (57,8% мужчин) с жалобой на одышку, Ме возраста которых 64,0 [55,0;69,0] лет. Вторая группа — 151 пациент (49,0% мужчин) без одышки, Ме возраста которых 60,0 [50,0;69,0] лет.

При анализе антропометрических показателей были выявлены статистически значимые различия между группами: Ме индекса массы тела у пациентов с одышкой составила 30,4 кг/м², в группе без одышки — 27,5 кг/м² ($p<0,001$) (таблица 1).

Курение в анамнезе и в настоящее время встречалось у 36,5% лиц с одышкой и у 43,6% пациентов без одышки, показатели достоверно не различались между группами ($p=0,309$).

При анализе ряда биохимических показателей, в число которых вошли общий билирубин, общий белок, креатининфосфокиназа, натрий, калий, креатинин, скорость клубочковой фильтрации,

триглицериды, коэффициент атерогенности, статистически значимых различий выявить не удалось (таблица 2). Значения мочевины, лактатдегидрогеназы, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, мочевой кислоты, глюкозы, общего ХС, ХС липопротеинов низкой плотности у пациентов с одышкой были достоверно выше, тогда как значения ХС липопротеинов высокой плотности были ниже.

У всех исследуемых ФВ ЛЖ была >50%, при этом более высокие показатели отмечались в группе пациентов без одышки (Ме 65 vs 62% в группе лиц с одышкой, $p<0,001$).

Были проанализированы показатели, свидетельствующие о наличии структурного ремоделирования миокарда ЛЖ (ИММЛЖ, ОТС), ИКСО ЛП. Более высокие значения ИКСО ЛП, ОТС регистрировались в группе пациентов с одышкой (Ме показателей 40,4 мл/м² и 0,45 vs 33,8 мл/м² и 0,39 в группе лиц без одышки, $p<0,001$). В группе пациентов с одышкой Ме ИММЛЖ составила 110,0 г/м², у исследуемых без жалоб на одышку — 88,0 кг/м² ($p<0,001$) (таблица 2).

При анализе данных, полученных при проведении ЭхоКГ, у 195 пациентов отмечалась гипертрофия миокарда ЛЖ, 185 человек из которых имели жалобу на одышку. В группе пациентов без одышки у большинства лиц регистрировался нормальный тип геометрии, у 3 человек было выявлено концентрическое ремоделирование, у 3 — концентрическая гипертрофия и у 7 больных — нарушения геометрии по типу эксцентрической гипертрофии. Чаще концентрическое ремоделирование и гипер-

Таблица 2

Лабораторные и инструментальные данные

Показатели	Общая характеристика	Пациенты с одышкой	Пациенты без одышки	p
Общий билирубин, мкмоль/л	14,0 [10,0;19,0]	15,0 [11,0;19,0]	14,0 [10,0;18,0]	0,182
Общий белок, г/л	72,0 [69,0;75,0]	72,0 [69,0;76,0]	72,0 [70,0;75,5]	0,481
Креатининфосфокиназа, Ед/л	93,0 [67,0;130,0]	97,0 [68,0;131,0]	84,0 [64,0;126,0]	0,320
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	171,0 [150,0;196,0]	176,0 [151,0;201,0]	165,0 [149,0;187,0]	0,005
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л	20,0 [16,0;24,0]	20,0 [17,0;25,0]	19,0 [16,0;23,0]	0,032
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	21,0 [15,0;29,0]	21,0 [16,0;30,0]	19,0 [14,0;27,0]	0,011
Глюкоза, ммоль/л	5,9 [5,4;6,7]	6,1 [5,5;6,9]	5,7 [5,3;6,3]	<0,001
Натрий, ммоль/л	139,0 [137,0;141,0]	139,0 [137,0;141,0]	139,0 [137,0;141,2]	0,739
Калий, ммоль/л	4,1 [3,9;4,4]	4,1 [3,8;4,4]	4,1 [3,9;4,4]	0,496
Мочевая кислота, мг/дл	5,9 [4,9;7,1]	6,1 [5,0;7,4]	5,5 [4,6;6,3]	<0,001
Мочевина, ммоль/л	5,4 [4,5;6,4]	5,6 [4,6;6,8]	5,2 [4,5;5,8]	0,004
Креатинин, мкмоль/л	79,0 [69,0;93,0]	80,0 [69,2;95,8]	77,0 [69,0;89,0]	0,141
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ²	81,0 [67,0;93,0]	78,0 [65,0;91,0]	82,0 [64,0;95,0]	0,138
Общий холестерин, ммоль/л	4,4 [3,7;5,4]	4,4 [3,6;5,3]	4,5 [3,8;5,7]	0,039
Холестерин липопротеинов низкой плотности, ммоль/л	2,5 [1,9;3,4]	2,4 [1,8;3,1]	2,6 [1,9;3,5]	0,025
Холестерин липопротеинов очень низкой плотности, ммоль/л	0,57 [0,44;0,78]	0,59 [0,44;0,81]	0,54 [0,43;0,77]	0,222
Холестерин липопротеинов высокой плотности, ммоль/л	1,3 [1,0;1,4]	1,2 [1,0;1,4]	1,3 [1,1;1,5]	0,032
Триглицериды, ммоль/л	1,2 [0,9;1,7]	1,3 [1,0;1,8]	1,2 [0,9;1,7]	0,209
Коэффициент атерогенности	2,5 [1,9;3,4]	2,5 [1,9;3,4]	2,6 [1,9;3,3]	0,851
ЛП, мм, Ме [Q1; Q3]	42,0 [38,0;45,0]	43,0 [40,0;46,0]	38,0 [36,0;39,0]	<0,001
ЛП, мл, Ме [Q1; Q3]	73,0 [64,0;90,0]	80,0 [70,0;96,0]	63,0 [56,0;68,0]	<0,001
ИКСО ЛП, мл/м ² , Ме [Q1; Q3]	37,3 [33,6;44,5]	40,4 [35,6;47,3]	33,8 [29,9;35,9]	<0,001
ФВ, %, Ме [Q1; Q3]	63,0 [58,0;66,0]	62,0 [57,0;65,0]	65,0 [60,0;67,0]	<0,001
ОТС, Ме [Q1; Q3]	0,42 [0,38;0,49]	0,45 [0,41;0,50]	0,39 [0,37;0,41]	<0,001
ИММЛЖ, г/м ² , Ме [Q1; Q3]	100,0 [85,0;120,0]	110,0 [93,0;127,0]	88,0 [75,0;95,0]	<0,001
Нормальная геометрия ЛЖ, n (%)	205 (40,6)	68 (19,3)	137 (91,3)	<0,001
Концентрическая гипертрофия, n (%)	141 (27,9)	138 (39,1)	3 (2,0)	<0,001
Концентрическое ремоделирование, n (%)	103 (20,4)	100 (28,3)	3 (2,0)	<0,001
Эксцентрическая гипертрофия, n (%)	54 (10,7)	47 (13,3)	7 (4,7)	<0,001

Примечание: ИКСО ЛП — индекс конечно-систолического объема левого предсердия, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ОТС — относительная толщина стенки, ФВ — фракция выброса.

трофия встречались у лиц с одышкой — 238 исследуемых, а также у 47 пациентов выявлялась эксцентрическая гипертрофия (таблица 2).

В анализ также вошли данные о коморбидной патологии пациентов. Между группами не выявлено статистически значимых различий по распространенности ИБС, перенесенного инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения, СД, атеросклероза периферических артерий >50%, неалкогольной жировой болезни печени? тогда как АГ, ФП, ХБП и кардиомиопатия достоверно чаще встречались у пациентов с жалобами на одышку при физической нагрузке. Среди лиц с одышкой доля пациентов с ожирением составила 82,5%, с АГ — 89,2%, с ФП — 35,1%, с ХБП — 17,6% (таблица 1).

Для определения вероятности структурного ремоделирования ЛП и ЛЖ в зависимости от наличия

одышки и СД методом бинарной логистической регрессии была разработана модель. Число наблюдений составило 330. Полученная регрессионная модель оказалась статистически значимой ($p < 0,001$). Согласно модели, вероятность выявления у пациента структурного ремоделирования ЛП и ЛЖ при наличии одышки увеличивалась практически в 40 раз: отношение шансов 40,097, 95% доверительный интервал 12,244–131,236 ($p < 0,001$); а при наличии СД 2 типа — почти в 2 раза (отношение шансов 1,943, 95% доверительный интервал 1,024–3,684, $p = 0,042$).

Обсуждение

В рамках настоящей работы проведен сравнительный анализ клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных показателей у пациентов с одышкой неуточненной этиологии

и без нее с целью определить распространенность параметров, которые ассоциированы с наличием ХСНсФВ. Ретроспективный дизайн исследования не позволяет провести диагностику ХСНсФВ у пациентов, вошедших в исследование, т.к. у большинства из них не проводили измерение уровня N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и полного спектра ЭхоКГ-показателей, необходимых для установления диагноза по алгоритмам HFA-PEFF и H2FPEF. В связи с данными ограничениями было принято решение остановиться на выявлении структурного ремоделирования миокарда, которое является неотъемлемым звеном патогенеза ХСНсФВ.

К факторам развития структурного ремоделирования миокарда и, как следствие, ХСНсФВ, традиционно относят женский пол, пожилой возраст, наличие АГ, СД 2 типа, ожирения или избыточной массы тела, ФП, ИБС [8]. Полученные нами результаты сопоставимы с данными этой работы: у пациентов с одышкой достоверно чаще выявлялись патологии, находящиеся в тесной ассоциации с ХСНсФВ, в частности, АГ, ФП и ХБП. При анализе данных лабораторных исследований нами было выявлено, что в группе пациентов с одышкой достоверно выше уровни ХС в составе атерогенных липопротеинов, ферментов печени, мочевой кислоты, глюкозы, что соответствует наличию большего числа коморбидных патологий.

Поскольку в план обследования пациентов, поступающих в стационар, входит ЭхоКГ, большинству из них анализ уровня NT-proBNP не требуется. Более того, определение уровня данного биомаркера с целью диагностики ХСНсФВ на ранних стадиях может быть неинформативным в связи с тем, что его уровень значимо изменяется при некоторых патологиях, ассоциированных с ХСНсФВ. Значения NT-proBNP у пациентов с ожирением и ХСНсФВ могут быть нормальными в 29% случаев [9].

Помимо клинических и лабораторных параметров, в данной работе анализировались показатели ремоделирования левых отделов сердца: ОТС, ИКСО ЛП, ИММЛЖ. Данные параметры входят в блок морфологических критериев ХСНсФВ алгоритма HFA-PEFF и являются наиболее простыми для определения среди всех ЭхоКГ-маркеров ХСНсФВ [2]. Полученные в настоящей работе результаты демонстрируют, что у пациентов с одышкой неуточненной этиологии признаки структурного ремоделирования миокарда встречаются достоверно чаще, чем у пациентов без одышки. Среди пациентов с одышкой доля лиц с признаками одного из типов ремоделирования достигла 80,7%, что дает основания предполагать наличие ХСНсФВ у определенной доли пациентов из данной группы.

С целью выделить наиболее значимые маркеры наличия структурного ремоделирования мио-

карда была построена регрессионная модель. Было выявлено, что сам факт наличия одышки, а также диагноз СД 2 типа, позволяют с высокой вероятностью предполагать наличие у пациента ремоделирования миокарда. Другие признаки, ассоциированные с наличием ремоделирования, не достигли статистической значимости, что может быть обусловлено небольшим размером выборки. Полученные результаты согласуются с данными литературы: в работе Farajidavar N, et al. (2022) при помощи анализа данных с помощью нейросетей проводился поиск признаков, позволяющих дифференцировать пациентов с ХСНсФВ и без данной патологии. Было показано, что наличие одышки является наиболее точным маркером ХСНсФВ, позволяющим заподозрить заболевание при первичном скрининге [10].

Таким образом, у пациентов с одышкой неуточненного генеза достоверно чаще выявляются признаки структурного ремоделирования миокарда и коморбидные патологии, ассоциированные с его развитием. Поскольку морфологическим субстратом для формирования ХСНсФВ является именно структурное ремоделирование миокарда, полученные данные позволяют предположить, что у большинства пациентов с одышкой неуточненной этиологии и коморбидными патологиями требуется исключение диагноза ХСНсФВ. Данные опроса российских специалистов показали, что осведомленность специалистов о проблеме ХСНсФВ остается низкой, в связи с чем требуется разработка подходов к выявлению пациентов из группы высокого риска развития ХСНсФВ и повышение настойчивости специалистов в отношении пациентов с одышкой неуточненной этиологии [11].

Ограничения исследования. У данной работы есть ряд ограничений. Ретроспективный одномоментный дизайн исследования не позволяет проследить влияние определенных клинических, лабораторных и инструментальных показателей на вероятность развития ХСНсФВ. Отсутствие во многих протоколах ЭхоКГ-показателей, позволяющих оценить диастолическую функцию ЛЖ, а также отсутствие данных об уровне NT-proBNP не позволяло ретроспективно установить диагноз ХСНсФВ в соответствии с одним из актуальных диагностических алгоритмов. Таким образом, без окончательного установления диагноза допустимо было рассуждать лишь о некоторых признаках и симптомах ХСНсФВ. Представляется перспективным планирование проспективного исследования с проведением полноценной верификации ХСНсФВ на большей выборке пациентов с целью формирования алгоритма выявления группы высокого риска ХСНсФВ и дополнения имеющихся алгоритмов диагностики с целью повышения их чувствительности и специфичности.

Заключение

Диагностика ХСНсФВ остается одной из нерешенных проблем современной кардиологии, что обусловлено многообразием фенотипов заболевания и отсутствием универсального диагностического подхода. В рамках настоящего исследования была продемонстрирована стратегия выявления структурного ремоделирования миокарда у пациентов с одышкой. Обнаружение

наиболее простых для определения клинкоморфологических признаков ХСНсФВ может послужить сигналом для специалиста о необходимости углубленного обследования пациента с целью исключения ХСНсФВ.

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

Литература/References

1. Belenkov Yu N, Mareev VYu, Ageev FT, et al. The true prevalence of CHF in the European part of the Russian Federation (hospital stage). Zhurnal serdechnaya nedostatochnost 2011;12(2): 63-8. (In Russ.) Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т. и др. Истинная распространенность ХСН в европейской части Российской Федерации (госпитальный этап). Журнал сердечная недостаточность 2011;12(2):63-8.
2. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC) [published correction appears in Eur Heart J. 2021;42(13):1274]. Eur Heart J. 2019;40(40):3297-317. doi:10.1093/eurheartj/ehz641.
3. Paulus WJ. H2FPEF Score: At Last, a Properly Validated Diagnostic Algorithm for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Circulation. 2018;138(9):871-3. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035711.
4. Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologiya. 2018;58(6S):8-158. (In Russ.) Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т. и др. Клинические Рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная Недостаточность: Хроническая (ХСН) И Острая Декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, Профилактика И Лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8-158. doi:10.18087/cardio.2475.
5. Selvaraj S, Myhre PL, Vaduganathan M, et al. Application of Diagnostic Algorithms for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction to the Community. JACC Heart Fail. 2020;8(8):640-53. doi:10.1016/j.jchf.2020.03.013.
6. Ivanova AA, Dzhioeva ON, Lavrenova EA, et al. Diagnostic challenges of heart failure with preserved ejection fraction: focus on echocardiography. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(5):3565. (In Russ.) Иванова А. А., Джиоева О. Н., Лавренова Е. А. и др. Сложные вопросы диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: фокус на эхокардиографические исследования. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023; 22(5):3565. doi:10.15829/1728-8800-2023-3565.
7. Reddy YNV, Kaye DM, et al. Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Among Patients With Unexplained Dyspnea. JAMA Cardiol. 2022;7(9):891-9. doi:10.1001/jamacardio.2022.1916.
8. Gavryushina SV, Ageev FT. Heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: epidemiology, patient "portrait", clinic and diagnostics. Kardiologiya. 2018;58(4S):55-64. (In Russ.) Гаврюшина С. В., Агеев Ф. Т. Сердечная недостаточность с сохраненной ФВ ЛЖ: эпидемиология, "портрет" больного, клиника, диагностика. Кардиология. 2018;58(4S):55-64. doi:10.18087/cardio.2467.
9. Venkatesh Y, Anjan M, Loftus M, et al. Prevalence, clinical phenotype and outcomes associated with normal B-type natriuretic peptide levels in heart failure with preserved ejection fraction. Am J Cardiol. 2012;110(6):870-6. doi:10.1016/j.amjcard.2012.05.014.
10. Farajidavar N, O'Gallagher K, Bean D, et al. Diagnostic signature for heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF): a machine learning approach using multi-modality electronic health record data. BMC Cardiovasc Disord. 2022;22(1):567. doi:10.1186/s12872-022-03005-w.
11. Ageev FT, Yarovaia EB, Ovchinnikov AG. Possibility of using European (HFA-PEFF) and American (H2FPEF) algorithms for diagnosing heart failure with preserved ejection fraction in Russian clinical practice. Kardiologiya. 2022;62(12):4-10. (In Russ.) Агеев Ф. Т., Яровая Е. Б., Овчинников А. Г. К вопросу о возможности использования европейского (HFA-PEFF) и американского (H2FPEF) алгоритмов диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка в условиях реальной российской клинической практики. Кардиология. 2022;62(12):4-10. doi:10.18087/cardio.2022.12.n2280.

Сравнение методов субъективной оценки interoception сердца

Миненко И. А.¹, Германова К. Н.^{1,2}, Лимонова А. С.¹, Сукманова А. А.^{1,2}, Иашвили Н.³, Никулин В. В.⁴, Куценко В. А.^{1,5}, Егоренкова Е. Е.⁶, Назарова М. А.⁷, Ершова А. И.¹, Драпкина О. М.¹

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России.

Москва, Россия; ²ФГАОУ ВО "Национальный исследовательский университет "Высшая школа экономики". Москва, Россия;

³Department of Psychology, University of Jyväskylä, Jyväskylä, Финляндия; ⁴Department of Neurology, Max Planck Institute for Human Cognitive and Brain Sciences, Leipzig, Германия; ⁵ФГБОУ ВО "Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова".

Москва, Россия; ⁶ФГБОУ ВО "Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова"

Минздрава России. Москва, Россия; ⁷Athinoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School. Boston, США

Цель. Интероцепция отражает восприятие, интеграцию и модуляцию висцеральных сигналов. В настоящее время установленный универсальный подход к оценке interoception сердца, позволяющий включить его в протокол диагностики различных заболеваний, отсутствует. Цель — сравнение трех тестов субъективной оценки interoception на основе точности ощущения сердцебиения в рамках одного дня у здоровых испытуемых.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 18 здоровых добровольцев. Проводились тесты по оценке interoception сердца — тест с нажатием на кнопку в момент ощущения сердцебиения, тест с обратной связью в виде синхронных и асинхронных сердцебиению звуковых сигналов, тест с подсчетом числа сердечных сокращений (СС) в заданные временные интервалы — с одно-временной регистрацией электрокардиограммы. Полученные значения точности ощущения сердцебиения в тестах сравнивались между собой (тест Вилкоксона), оценивалась их попарная зависимость (коэффициент Спирмена) и зависимость от влияния параметров организма (пол, возраст, индекс массы тела, жировая масса, тревожность) (однофакторная линейная регрессия).

Результаты. Точность выполнения теста с подсчетом СС оказалась значимо выше, чем в тесте с нажатием ($p=0,005$), однако обе оценки коррелируют между собой ($r=0,66$, $p=0,003$). Положительная зависимость точности выполнения от пола обнаружена для теста с подсчетом СС ($p=0,021$) и отрицательная — от жировой массы для теста с нажатием ($p=0,032$).

Заключение. Исследование показало, что полученные добровольцами оценки точности ощущения сердцебиения менялись в зави-

симости от теста, а также были ассоциированы с полом и составом тела. Тест с подсчетом числа СС и тест с нажатием на кнопку являются наиболее подходящими для исследования interoception.

Ключевые слова: interoception сердца, сердцебиение, кардиологические симптомы, тест с нажатием на кнопку, тест с аудиальной обратной связью, тест с подсчетом числа сердечных сокращений.

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

Поступила 17/10-2023

Рецензия получена 21/10-2023

Принята к публикации 08/11-2023



Для цитирования: Миненко И. А., Германова К. Н., Лимонова А. С., Сукманова А. А., Иашвили Н., Никулин В. В., Куценко В. А., Егоренкова Е. Е., Назарова М. А., Ершова А. И., Драпкина О. М. Сравнение методов субъективной оценки interoception сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023; 22(10):3797. doi:10.15829/1728-8800-2023-3797. EDN GYZHEK

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: minenko.irina98@yandex.ru

[Миненко И. А. — лаборант-исследователь лаборатории нейромодуляции и нейровисцеральных исследований, ORCID: 0000-0003-3131-9770, Германова К. Н. — к.м.н., н.с. лаборатории нейромодуляции и нейровисцеральных исследований, н.с. Центра нейроэкономики и когнитивных исследований Института когнитивных нейронаук, ORCID: 0000-0001-6025-3921, Лимонова А. С. — н.с. лаборатории клиномики, ORCID: 0000-0003-1500-3696, Сукманова А. А. — лаборант-исследователь лаборатории нейромодуляции и нейровисцеральных исследований, аспирант Департамента психологии факультета социальных наук, ORCID: 0000-0001-5218-7012, Иашвили Н. — стажер-исследователь, ORCID: 0000-0002-7232-0922, Никулин В. В. — PhD, в.н.с., ORCID: 0000-0001-6082-3859, Куценко В. А. — с.н.с., аспирант механико-математического факультета, ORCID: 0000-0001-9844-3122, Егоренкова Е. Е. — студент факультета лечебного дела, ORCID: 0009-0007-8643-377X, Назарова М. А. — к.м.н., н.с., ORCID: 0000-0001-5347-5948, Ершова А. И. — д.м.н., руководитель лаборатории клиномики, зам. директора по фундаментальной науке, ORCID: 0000-0001-7989-0760, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Comparison of methods for cardiac interoception self-assessment

Minenko I. A.¹, Germanova K. N.^{1,2}, Limonova A. S.¹, Sukmanova A. A.^{1,2}, Iashvili N.³, Nikulin V. V.⁴, Kutsenko V. A.^{1,5}, Egorenkova E. E.⁶, Nazarova M. A.⁷, Ershova A. I.¹, Drapkina O. M.¹

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

³Department of Psychology, University of Jyväskylä. Jyväskylä, Finland; ⁴Department of Neurology, Max Planck Institute for Human Cognitive and Brain Sciences. Leipzig, Germany; ⁵Lomonosov Moscow State University. Moscow, Russia; ⁶A. I. Evdokimov Moscow State Medical and Dental University. Moscow, Russia; ⁷Athinoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School. Boston, USA

Aim. Interoception reflects the perception, integration and modulation of visceral signals. Currently, there is no established universal approach to cardiac interoception assessment allowing its inclusion in the diagnostic protocol for various diseases. The aim was to compare three tests of interoception self-assessment based on heart palpitations within one day in healthy subjects.

Material and methods. Eighty healthy volunteers took part in the study. To assess cardiac interoception, a test with button pushes at the moment of palpitations, a feedback test in the form of synchronous and asynchronous sound signals, a heartbeat counting task at specified time intervals were conducted with simultaneous electrocardiographic recording. The obtained data were compared with each other (Wilcoxon test). Its pairwise dependence (Spearman coefficient) and dependence on body parameters (sex, age, body mass index, fat mass, anxiety) were assessed (univariate linear regression).

Results. The accuracy of the heartbeat counting task turned out to be significantly higher than in the button-pressing test ($p=0,005$). However, both estimates correlate with each other ($r=0,66$, $p=0,003$). A positive dependence of test accuracy on sex was found for the heartbeat counting task ($p=0,021$) and a negative dependence on fat mass for button-pressing task ($p=0,032$).

Conclusion. The study found that volunteers' estimates of heartbeat accuracy varied across tests and were also associated with sex and body composition. The heart rate counting task and the button-pressing task are the most suitable for interoception assessment.

Keywords: cardiac interoception, heartbeat, cardiac symptoms, button-pressing test, auditory feedback test, heart rate counting test.

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

Minenko I. A. * ORCID: 0000-0003-3131-9770, Germanova K. N. ORCID: 0000-0001-6025-3921, Limonova A. S. ORCID: 0000-0003-1500-3696, Sukmanova A. A. ORCID: 0000-0001-5218-7012, Iashvili N. ORCID: 0000-0002-7232-0922, Nikulin V. V. ORCID: 0000-0001-6082-3859, Kutsenko V. A. ORCID: 0000-0001-9844-3122, Egorenkova E. E. ORCID: 0009-0007-8643-377X, Nazarova M. A. ORCID: 0000-0001-5347-5948, Ershova A. I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
minenko.irina98@yandex.ru

Received: 17/10-2023

Revision Received: 21/10-2023

Accepted: 08/11-2023

For citation: Minenko I. A., Germanova K. N., Limonova A. S., Sukmanova A. A., Iashvili N., Nikulin V. V., Kutsenko V. A., Egorenkova E. E., Nazarova M. A., Ershova A. I., Drapkina O. M. Comparison of methods for cardiac interoception self-assessment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(10):3797. doi:10.15829/1728-8800-2023-3797. EDN GYZHEK

ИМТ — индекс массы тела, СС — сердечные сокращения, ТОС — точность ощущения сердцебиения, ЭКГ — электрокардиограмма.

Введение

В современной научной литературе феномен interoception описан как способность центральной нервной системы воспринимать сигналы, поступающие от внутренних органов [1]. Interoception оказывает значимое влияние на целый ряд психических процессов (восприятие и внимание [2], моторный контроль [3], эмоциональное восприятие [4]) и активно исследуется как в общей популяции, так и на клинических выборках [5]. В настоящее время выделяют различные типы interoception в зависимости от поступающего сигнала — кишечная interoception, скелетная interoception и т.д. В рамках настоящего исследования рассмотрим феномен cardioception — interoception работы сердца.

Изучение связи изменений interoception и проявления соматических симптомов представляет интерес с клинической точки зрения [6]. Известно, что психические патологии (депрессия,

расстройства шизофренического и аутистического спектра), алекситимия, фенотипы, связанные с тревогой, могут сопровождаться изменением interoception [7]. При этом данные заболевания могут проявляться симптомами общесоматического профиля или же, напротив, характеризоваться снижением восприятия висцеральных сигналов [8]. Для кардиологии тема interoception может представлять интерес в связи с таким распространенным симптомом, как выраженное сильное, учащенное или нерегулярное сердцебиение (palpitations) [9]. Далеко не всегда данный симптом сопровождается реальным нарушением сердечного ритма [10], при этом есть данные о более высоком уровне interoception у пациентов с жалобами на сердцебиения по сравнению с группой контроля [11]. Более того, современные исследования с использованием нейровизуализации показали, что активация одних и тех же структур (в частности, островковой и соматосенсорной коры и поясной

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Интероцепция — это восприятие и интеграция центральной нервной системой афферентной информации о состоянии организма. Исследование interoception имеет важное практическое значение, поскольку известно о ее изменении при целом ряде заболеваний.

Что добавляют результаты исследования?

- Несмотря на имеющиеся данные о значимости нарушения interoception при ряде заболеваний, на данный момент отсутствует надежный стандартизованный подход к ее оценке. В рамках настоящего исследования сопоставлены результаты трех вариантов теста для оценки interoception сердца на одной и той же выборке здоровых добровольцев.
- Обсуждены методологические вопросы реализации и применения тестов в клинической практике.

Key messages

What is already known about the subject?

- Interoception is the perception and integration by the central nervous system of afferent information about the body state. The study of interoception is of great practical importance, since it is known to change in a number of diseases.

What might this study add?

- Despite the available data on the significance of interoception impairment in a number of diseases, there is currently no reliable standardized approach to its assessment. In this study, the results of three test for assessing cardiac interoception were compared in one sample of healthy volunteers.
- Methodological issues of implementation and application of tests in clinical practice were discussed.

извилины) сопровождается как выполнение заданий на оценку кардиоцепции, так и развитие медикаментозно индуцированной аритмии (введением изопроterenola) у здоровых добровольцев [12, 13]. Таким образом, изучение interoception у пациентов с кардиологической симптоматикой может расширить понимание причины симптомов, предъявляемых пациентом, и оптимизировать маршрутизацию пациентов, в т.ч. при верификации психосоматической этиологии жалоб.

В последние десятилетия широкую популярность приобрели подходы к измерению interoception с помощью поведенческих тестов, оценивающих точность ощущения сердцебиения (ТОС) [14]. Среди них наибольшее распространение получил тест с подсчетом числа сердечных сокращений (СС) — Mental Tracking Test [15]. Однако этот тест часто подвергаются критике, поскольку на его результаты может влиять осведомленность испытуемого о собственной частоте СС [16]. В связи с этим была предложена модификация теста с подсчетом СС, в которых подсчет СС заменен на задачу нажатия клавиши в момент ощущения сердцебиения (Heartbeat Detection, тест с нажатием) [17]. Одним из преимуществ этой модификации тестов (в отличие от тестов с подсчетом) является то, что они не требуют дополнительного объема рабочей памяти [4]. Альтернативным методом оценки кардиоцепции является использование тестов с биологической обратной связью, в которых требуется оценить одновременность ощущаемого сердцебиения с предъявленной последовательностью звуковых тонов (Heartbeat Discrimination, аудиотест) [11]. На-

ряду с использованием более строгих инструкций [18], направленных на выполнение теста участником на основе исключительно interoceptивных ощущений, структура аудиотеста и теста с нажатием направлена на уменьшение вклада субъективных факторов в измерение кардиоцепции. Однако новые методики также подвергаются критике. Предполагается, что структура заданий, усложненная по сравнению с тестом с подсчетом СС, может ухудшать кардиоцепцию, поскольку эти тесты предполагают конкуренцию за ресурсы внимания [19]. В свою очередь, в тесте с нажатием обратная афферентация, получаемая при нажатии на кнопку, может мешать восприятию СС [20].

В связи с большим количеством критики существующих тестов дискуссия о наиболее эффективном методе оценки кардиоцепции продолжается до сих пор. Данная работа является одним из исследований, вносящих вклад в определение оптимальных подходов к оценке interoception, что принципиально важно для будущих исследований изменения interoception при различных клинических ситуациях. Таким образом, основной задачей настоящей статьи является сравнение трех тестов субъективной оценки interoception на основе ТОС в рамках одного дня у здоровых испытуемых.

Материал и методы

Проведение исследования одобрено независимым этическим комитетом при ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России. В исследование были включены добровольцы в возрасте 25-50 лет без сердечно-сосудистой, эндокринной, неврологической, психической и любой

острой патологии. Наличие бессимптомных артериальной гипертензии и нарушений ритма и проводимости сердца исключали на основании суточного мониторирования артериального давления и электрокардиограммы (ЭКГ). К критериям невключения относили также наличие ожирения (индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м²), прием препаратов, проникающих через гематоэнцефалический барьер. Всего в исследовании приняли участие 34 добровольца, 16 из которых были исключены из дальнейшего анализа на основе правильности работы аудиотеста с обратной связью. Для оценки личностной тревожности (с целью учета уровня тревожности в модели линейной регрессии) использовали шкалу тревоги Спилбергера-Ханина (State-Trait Anxiety Inventory, STAI) [21]. Для оценки влияния состава тела на параметры interoцепции проводили биоимпедансный анализ с определением жировой массы (аппарат Медасс ABC-01).

В эксперименте добровольцы выполняли тесты на оценку кардиоцепции, предъявляемые в случайном порядке, и находились в состоянии покоя до и после тестов на протяжении 5 мин. В течение всего эксперимента проводилась регистрация ЭКГ (с помощью усилителя NVX-52 (МКС), частота дискретизации 500 Гц) с использованием трех биполярных отведений — с предплечий, с боковых поверхностей шеи, 2 см ниже ключиц. Во время выполнения теста добровольцам было запрещено пальпировать свой пульс на запястье или на шее, следовало полагаться на свои ощущения сердцебиения.

В тесте с нажатием на кнопку добровольцу необходимо было в течение 2,5 мин попытаться ощутить свое сердцебиение и после каждого удара сердца, который он/она почувствует, нажать на кнопку. Тест включал тренировочную сессию в 10 с и контрольное условие, в котором необходимо в течение 2,5 мин нажимать в такт внешним ритмичным (10 Гц) звуковым стимулам, для проверки отсутствия моторного дефицита. В качестве ТОС в тесте выступал показатель средней разницы (mean distance, md) между частотой нажатий и частотой СС в перекрывающихся временных окнах [22]. Таким образом, запись ЭКГ делилась на перекрывающиеся окна длительностью 10 с, начиная с R-зубца. В каждом окне оценивались интервалы между нажатиями (нажатие-нажатие, или Н-Н интервалы) и интервалы между R-зубцами (R-R интервалы) в сек. В случае если вариация Н-Н интервалов была $\leq 0,5$ (согласно [22]), окно включалось в анализ. Вариация рассчитывалась как отношение стандартного отклонения Н-Н интервалов к их среднему в окне. ТОС рассчитывался по следующей формуле:

$$\text{ТОС} = 1 - 1/N \sum_{i=1}^N |1/\text{ННср.} - 1/\text{RRср.}|,$$

где ННср., RRср. — среднее Н-Н и R-R интервалов в i-м окне,

N — число перекрывающихся окон, в которых вариация Н-Н интервалов $\leq 0,5$.

В тесте с подсчетом числа СС добровольцу требуется прислушаться к сердцебиению и считать количество сердцебиений в заданных интервалах (длительностью 25, 30, 35, 40, 45 и 50 с), предъявляемых в случайном порядке. Тест включал тренировочную сессию в 25 с. Для анализа результатов теста извлекали ответы испытуемых и сравнивали с реальным количеством СС по ЭКГ в этом интервале по формуле (Schandry index) [15]:

$$\text{ТОС} = 1/6\sum (1 - (|\text{ССреал.} - \text{ССощущ.}|)/\text{ССреал.}),$$

где ССреал. и ССощущ. число реальных и заявленных как ощущаемые добровольцем сокращений.

В аудиотесте на сердечную interoцепцию использовали биологическую обратную связь в виде 10 звуковых сигналов, подаваемых после каждого R-зубца с определенной задержкой. После прослушивания сигналов испытуемому нужно было ответить, одновременны ли были звуковые тона его сердцебиению или нет. Алгоритм накапливал данные ЭКГ в состоянии покоя и с помощью библиотеки *neurokit2* находил среднюю амплитуду R-зубцов, которая служила порогом для обнаружения R-зубцов в реальном времени во время выполнения теста. В тесте использовали два вида условий (S250, S550) [23]. В синхронном условии (S250) звуковой сигнал подавался с задержкой 250 мсек после R зубца и должен был восприниматься добровольцем как звучащий синхронно с его СС. В асинхронном условии (S550) звуковой сигнал подавался с задержкой 550 мсек после R зубца и должен был соответствовать асинхронному восприятию. Тест состоял из 43 сессий, первые три из которых были тестовыми. Качество обратной связи оценивалось по разнице между обнаруженным и реальным R-зубцом и по непрерывности предъявляемых тонов. В случае если разница превышала техническую задержку (50 мсек) и звуковые сигналы подавались не после каждого, то сессия (из 10 тонов) не включалась в анализ. Таким образом, было отобрано 18 добровольцев, для которых осталось >10 сессий для синхронного и асинхронного условий. Для анализа результатов теста извлекались ответы добровольцев о синхронности тонов ("Да" или "Нет") и информация о реальном порядке условий, далее определялась ТОС как $\Phi(d'/\sqrt{2})$, где Φ — кумулятивная функция распределения, d' — чувствительность согласно теории обнаружения сигнала [24]. d' вычислялась по следующей формуле с использованием лог-линейной коррекции (прибавление 0,5 в числителе и 1 в знаменателе, чтобы избежать нулевых значений в Н или FA, приводящих к бесконечному результату):

$$d' = z((H+0,5)/(N+M+1)) - z((FA+0,5)/(FA+CR+1)),$$

где $z(p)$ — обратная кумулятивная функция распределения стандартного нормального распределения, а p — кумулятивная вероятность правильной или неправильной идентификации сигнала,

H, M — количество правильных и неправильных ответов для S250, соответственно,

CR, FA — количество правильных и неправильных ответов для S550, соответственно.

Нормализация с помощью Φ проверялась так, что корреляция нормализованных значений и исходных d' была 1.

ТОС во все тестах варьировалось от 0 до 1, и чем выше значение, тем выше interoцептивная чувствительность. В тесте с нажатием и подсчетом СС участники могли давать нулевой ответ, т.е. сообщать только о сердцебиениях, которые им удалось ощутить. Однако перед тренировочной сессией каждого из трех тестов давалась дополнительная инструкция о необходимости максимально сосредоточиться на внутренних ощущениях. Тренировочные сессии проводились с целью проверки правильности понимания инструкции и выполнения теста, а также в качестве подготовительного периода, позволяющего испытуемому сосредоточиться на внутренних ощущениях перед выполнения основной серии тестов.

Таблица 1

Клиническая характеристика исследуемых добровольцев

Параметр, Ме [Q25, Q75]	Мужской пол	Женский пол
Возраст	35 [34, 39]	34 [30, 36]
ИМТ	24,1 [21,9, 26,7]	23,4 [22,1, 27,2]
Жировая масса	13,8 [12,7, 21]	24,8 [17,8, 29,6]
Личностная тревожность	30 [29, 35]	36 [30, 48]

Примечание: ИМТ — индекс массы тела.

Таблица 2

ТОС в тестах, разделенное по полу (9 мужчин, 9 женщин)

Вид теста	ТОС					
	Мужской пол			Женский пол		
	Ме [Q25, Q75]	Мин.	Макс.	Ме [Q25, Q75]	Мин.	Макс.
Тест с нажатием	0,6 [0,28, 0,73]	0	0,82	0,28 [0,01, 0,34]	0	0,84
Аудиотест	0,45 [0,26, 0,52]	0,15	0,66	0,45 [0,43, 0,57]	0,3	0,76
Тест с подсчетом СС	0,85 [0,76, 0,94]	0	0,98	0,45 [0,08, 0,52]	0,02	0,8

Примечание: СС — сердечные сокращения, ТОС — точность ощущения сердцебиения.

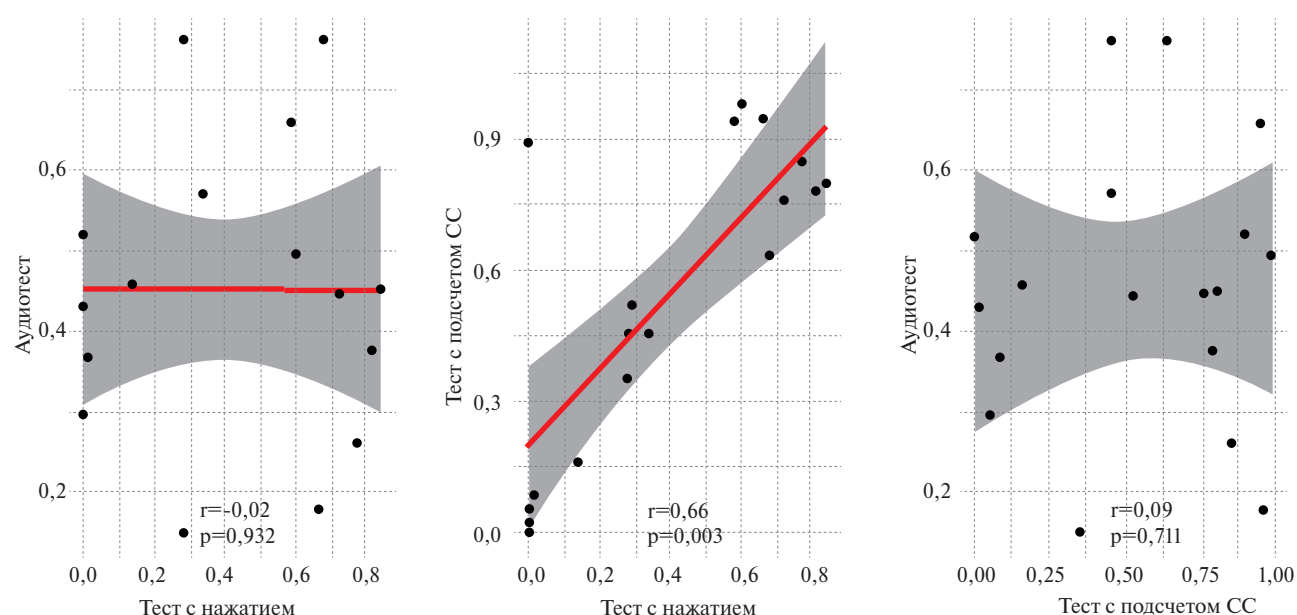


Рис. 1 Коэффициент ранговой корреляции Спирмена между ТОС в тестах.

Примечание: СС — сердечные сокращения, ТОС — точность ощущения сердцебиения.

R-зубцы в ЭКГ находили с помощью библиотеки MNE языка программирования Python, при этом использовали наиболее свободное от артефактов отведение ЭКГ. Статистический анализ проводили с помощью среды R 4.3.1 с открытым исходным кодом. Для оценки отклонения распределения от нормального использовали критерий Шапиро-Уилка. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Ме [Q25-Q75]). Для сравнения исследуемых тестов применяли критерий Вилкоксона для возможно связанных выборок с поправкой на множественные сравнения Бонферрони (wilcox.exact()) из библиотеки exactRankTests). Для исследования зависимостей между переменными использовали двусторонний коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для оценки независимых факторов сердечной interoцепции (пол, возраст, ИМТ, жировая масса, тревож-

ность) использовали однофакторную линейную регрессию. Модели линейной регрессии были проверены на гетероскедастичность (тест Уайта) и нормальность распределения остатков (тест Шапиро-Уилка). Был проведен post hoc анализ мощности и величины эффекта (d) в программе G*Power 3.1.9.7 для попарного сравнения ТОС в тестах (Wilcoxon signed-rank test: (matched pairs) из семейства t-тестов), линейной однофакторной регрессии (linear multiple regression with 1 predictor из семейства F-тестов) и корреляции Спирмена (bivariate normal model, comparison of a correlation ρ with a constant $\rho_0=0$). Уровень значимости для всех проверяемых гипотез принимали равным 0,05.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-15-00507, <https://rscf.ru/project/22-15-00507>.

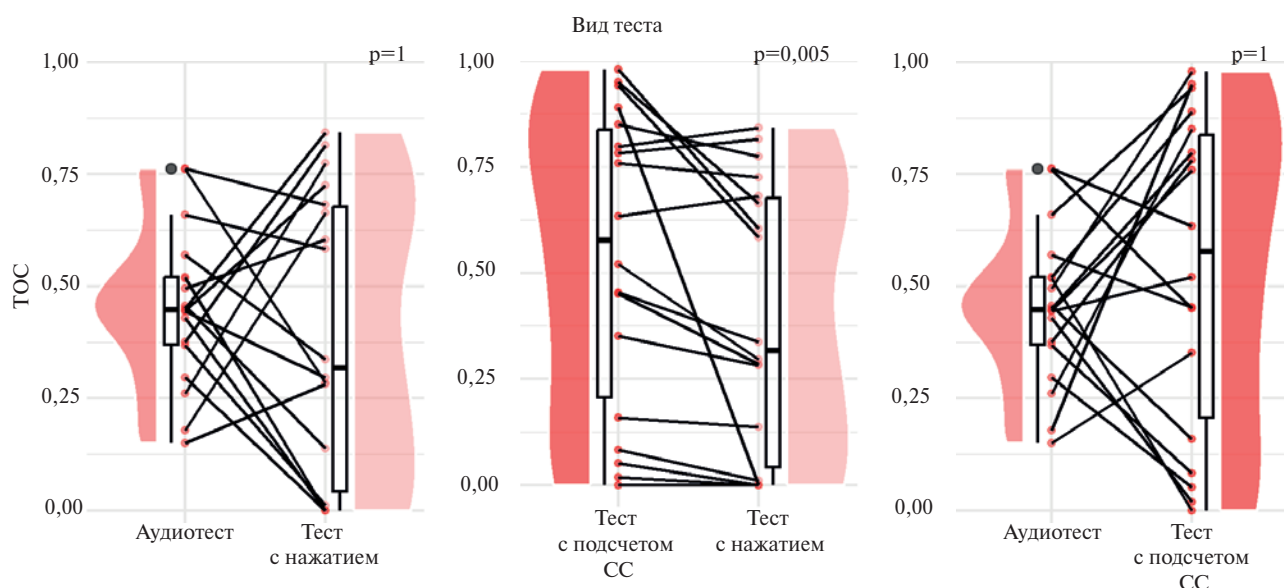


Рис. 2 Попарное сравнение ТОС в тестах методом Вилкоксона.

Примечание: СС — сердечные сокращения, ТОС — точность ощущения сердцебиения.

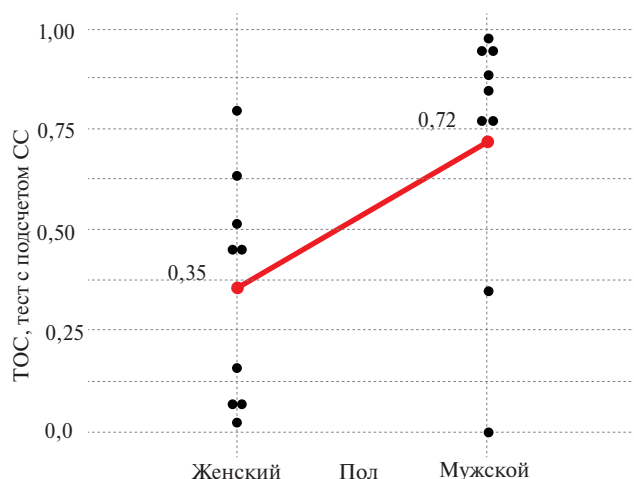


Рис. 3 Модель линейной регрессии зависимости ТОС в тесте с подсчетом СС от пола.

Примечание: СС — сердечные сокращения, ТОС — точность ощущения сердцебиения.

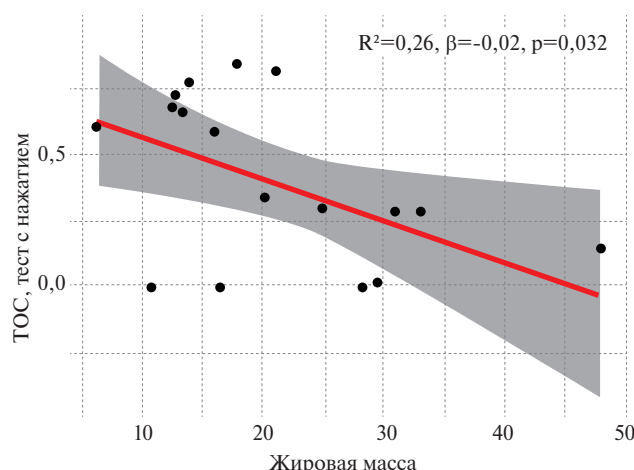


Рис. 4 Модель линейной регрессии зависимости ТОС в тесте с нажатием от жировой массы.

Примечание: ТОС — точность ощущения сердцебиения.

Результаты

Клиническая характеристика исследуемых представлена в таблице 1 отдельно для мужчин ($n=9$) и женщин ($n=9$). Ме [Q25-Q75], а также минимальное и максимальное значения тестов с учетом пола представлены в таблице 2.

При проверке, насколько ТОС соотносится между тестами, значимую корреляцию выявили только между тестом с подсчетом СС и тестом с нажатием кнопки ($r=0,66$, $p=0,003$, с поправкой на множественные сравнения Бонферрони $p=0,009$, мощность составляет 0,89) (рисунок 1).

Попарное сравнение показало, что ТОС в тесте с подсчетом СС значимо выше, чем в тесте с нажатием ($W=14$, $p=0,005$) (рисунок 2). Учитывая средние значения и стандартные отклонения теста с подсчетом СС и с нажатием, уровень значимости и объем выборки, средний эффект ($d=0,52$) можно обнаружить с достоверностью 0,53.

Однофакторная линейная регрессия показала значимость мужского пола для ТОС в тесте с подсчетом СС ($p=0,021$, $R^2=0,29$, $\beta=0,37$) (рисунок 3), значимость жировой массы для ТОС в тесте с нажатием ($p=0,032$, $R^2=0,26$, $\beta=-0,02$) (рисунок 4). Учитывая число предикторов, равное одному, в модели регрессии, квадрат корреляции предиктора (жировая масса) и теста с нажатием ($r^2=0,16$), объем выборки, для среднего эффекта ($d=0,19$) мощность составляет 0,4. Тест Вилкоксона для независимых выборок не выявил разницы в жировой массе между мужчинами и женщинами ($W=22$, $p=0,114$).

Обсуждение

В рамках настоящей работы проведено сравнение субъективных тестов для оценки сердечной интeroцепции с помощью сопоставления ТОС, полу-

ченной в каждом из тестов, а также оценки влияния на нее ряда параметров (пол, возраст, ИМТ, жировая масса, тревожность). Основная цель исследования заключалась в выборе наиболее оптимальной методики субъективной оценки интероцепции.

Существуют различные методики для оценки сердечной интероцепции. Для данной работы были отобраны три методики, неоднократно использованные как на группах здоровых добровольцев, так и в рамках клинических исследований для оценки кардиоцепции: тест с подсчетом СС, тест с нажатием, аудиотест. Важно отметить, что подавляющее большинство других исследований по сравнению тестов на кардиоцепцию проводилось с использованием не более двух различных тестов [25].

При попарном сравнении точности, полученной в трех тестах оценки субъективной интероцепции, были обнаружены значимые различия в группе здоровых добровольцев для теста с нажатием и теста с подсчетом СС. Последующий анализ показал значимые корреляции результатов в тестах с нажатием и с подсчетом СС, однако не обнаружил значимой связи между точностью при сравнении остальных пар тестов (аудиотест vs тест с нажатием, аудиотест vs тест с подсчетом СС). Учитывая эти результаты, можно предположить, что тест с подсчетом СС и тест с нажатием на кнопку отражают сходные процессы, связанные с восприятием сердцебиений, подтверждая конвергентную валидность.

В недавнем метаанализе, включающем 22 работы и посвященном сравнению точности аудиотеста и теста с нажатием, описана слабая, но значимая корреляция между результатами этих методик (вариабельность — 4,4%) [26]. При этом в целом ряде отдельных работ, рассмотренных авторами статьи, значимая связь между тестами отсутствовала. Общий вывод, который делают авторы, заключается в незначительной связи между этими методиками, а также в сильном влиянии выбранной методики оценки кардиоцепции на конечный результат исследования. В силу нюансов дизайна, оба теста также предполагают способность испытуемого точно улавливать ритм. Вместе с тем, тест с нажатием содержит контрольное условие, позволяющее оценить точность в восприятии времени и ритма, тогда как дизайн аудиотеста подобного контроля не предполагает. Стоит заметить, что в настоящей работе были соблюдены рекомендации по количеству повторений для аудиотеста, учитывая, что критика других работ часто касалась именно этого аспекта.

Результаты ряда других исследований относительно связи между точностью, полученной в тесте с подсчетом СС и аудиотесте, согласуются с нашими результатами. К примеру, Ring C, Brener J [27], также показали, что результаты этих двух тестов не ассоциированы между собой. Признавая потенциальную чувствительность результатов теста с под-

счетом СС к фактору осведомленности участника о своей частоте СС или общих представлениях о нормальных значениях этого показателя, авторы, тем не менее, признают валидность этого теста и его способность адекватно оценивать субъективную кардиоцепцию. Важно отметить, что в других работах также была показана связь результатов теста с подсчетом СС с нейрофизиологическим отражением интероцепции — сердечными вызванными потенциалами [5]. Наряду с этим в одной из работ по сравнению результатов аудиотеста и теста с подсчетом СС на выборке из 80 человек авторы обнаружили значимые корреляции [14].

В недавней работе по сравнению тестов с подсчетом СС и с нажатием была обнаружена значимая разница между результатами тестов с большим значением точности для теста с подсчетом СС, что согласуется с нашими результатами [17]. Важно отметить, что исследование проводилось на выборке 45 здоровых добровольцев, что значительно превышает размер выборки настоящего исследования. Выполненный в настоящем исследовании корреляционный анализ результатов теста с нажатием и теста с подсчетом СС показал значимость, что также согласуется с результатами работы [17].

В ряде работ, изучающих феномен кардиоцепции, встречаются данные о сопутствующих факторах, модулирующих точность проводимых тестов. Влияние фактора на точность может обуславливать выбор теста для оценки интероцепции и подтверждать его конструктивную валидность, если этот фактор также вносит вклад в объяснение модели интероцепции. В частности, авторы указывают на влияние ИМТ и процента жировой ткани в организме, с увеличением которых снижается точность в выполнении тестов на кардиоцепцию [28]. Используя аудиотест, авторы показали отрицательную зависимость между точностью и параметрами ИМТ и процентом жировой массы. Результаты настоящего исследования подтверждают этот вывод для теста с нажатием в виде отрицательной зависимости между точностью выполнения теста и жировой массой. Кроме того, те же авторы [28], оценивая влияние пола на результат теста, показали, что при дополнительном контроле за процентом жировой массы между выборками мужчин и женщин эффект большей точности среди мужчин исчезал. Авторы предположили, что более ранние данные [29] о большей точности в тестах кардиоцепции среди мужчин могут объясняться тем, что в этой когорте в среднем меньше процент жировой массы по сравнению с женской популяцией. В другой работе было показано, что мужчины существенно лучше отслеживают свое сердцебиение в тесте с подсчетом СС, чем женщины, однако данные о контроле за составом тела в этой работе не приводятся [30]. В настоящем исследовании также показано по-

ложительное влияние фактора мужского пола для одного из трех тестов, а именно, теста с подсчетом СС, при этом разницы в жировой массе между мужчинами и женщинами нет.

Ограничением исследования является маленькая выборка ($n=18$), поэтому важно принять во внимание предварительность полученных в данной работе результатов.

К задачам данного исследования относится выбор оптимального метода оценки кардиоцепции для дальнейшего проведения тестирования не только на здоровой группе, но и на группе пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы. В работе с клиническими выборками особое значение для выбора метода приобретают такие сопутствующие факторы как сложность и длительность проведения эксперимента, общий объем нагрузки на организм участника и простота инструкций в тесте. Безусловно, наиболее трудоемким для имплементации является дизайн аудиотеста, т.к. он предполагает преодоление ряда технических трудностей. В отличие от аудиотеста, два других теста отличаются простотой реализации. Общие рекомендации по длительности проведения для аудиотеста предполагают не <20 повторений каждого из условий (одновременное и неодновременное), что в совокупности составляет не <25 мин. Выполнение других тестов занимает значительно меньше времени (не >10 мин). Кроме того, важно отметить, что аудиотест предполагает активную параллельную обработку участником как интероцептивных (сокращения сердца), так и экстероцептивных (звуковые сигналы) стимулов, что само по себе является сложной задачей и, возможно, снижает ТОС [26]. Можно предположить, что два других теста — тест с подсчетом СС и тест с нажатием, представляют меньшую сложность для испытуемого в плане количества ресурсов внимания, необходимых для успешного выполнения теста. В выводах исследования [17] авторы предполагают, что тест с подсчетом СС является оптимальным для оценки кардиоцепции, т.к. позволяет участнику максимально сконцентрироваться на оценке интероцептивных стимулов, в отличие от альтернативных методик. Однако в ряде работ встречаются критические комментарии относительно теста с нажатием, мотивированные тем, что тест сопровождается тактильной и проприоцептивной обратной связью в момент нажатия на кнопку, что также переключает внимание участника от интероцептивных сигналов к экстероцептивным и, возможно, снижает ТОС [17, 20, 26]. Если рассматривать простоту инструкций, то опыт проведения настоящего исследования показывает, что для некоторых участников эксперимента отдельную сложность составляет понимание

идеи одновременности слышимого сигнала и ощущения от сердцебиения. Также важным отличием дизайна аудиотеста является то, что он относится к категории тестов с вынужденным выбором из двух альтернатив. Иными словами, его выполнение требует от участника совершать выбор из предложенных вариантов, даже если ни один из них не отражает реального ощущения. Так, даже если испытуемый не ощущает сокращений сердца, дизайн теста предполагает регистрацию ответа, таким образом провоцируя участника на угадывание и внося элемент случайности в финальный результат. Дизайн теста с подсчетом СС и теста с нажатием оставляет возможность для нулевого ответа в тесте, что, вероятно, позволяет получить более надежный результат.

Заключение

В ходе настоящего исследования было проведено сравнение трех методик субъективной оценки сердечной interoцепции. Работа направлена на выбор наиболее оптимального подхода для дальнейших исследований в области interoцепции. Основываясь на полученных данных и проведенном анализе, можно сделать следующие предварительные выводы: (1) результаты подтверждают взаимосвязь между тестами с подсчетом СС и с нажатием, подчеркивая их схожесть и потенциальную способность отражать одни и те же аспекты феномена interoцепции; (2) аудиотест, несмотря на его сложность и техническую затратность, не демонстрирует значимой корреляции с двумя другими методиками, что вызывает сомнение в его эффективности для оценки interoцептивной чувствительности; (3) пол и жировая масса оказывают значимое влияние на результаты тестирования, что подтверждает необходимость учета этих параметров при анализе данных interoцептивной чувствительности.

Тест с подсчетом СС и тест с нажатием, с учетом их простоты, короткой продолжительности и минимальной нагрузки на испытуемого, могут быть рекомендованы для дальнейшего использования в клинических исследованиях и практике. Однако выбор конкретной методики должен быть обоснован спецификой исследуемой проблемы, характеристиками выборки и целями исследования. Полученные данные и выводы являются предварительными и могут послужить основой для дальнейших исследований на большей выборке в области оценки interoцепции и разработки методик, учитывающих специфику клинических и психофизиологических исследований.

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

Литература/References

1. Ferentzi E, Wilhelm O, Köteles F. What counts when heartbeats are counted. *Trends in Cognitive Sciences*. 2022;26(10):832-5. doi:10.1016/j.tics.2022.07.009.
2. Vig L, Ferentzi E, Köteles F. Sustained attention is related to heartbeat counting task performance but not to self-reported aspects of interoception and mindfulness. *Conscious Cogn*. 2021;95(6):103209. doi:10.1016/j.concog.2021.103209.
3. Park HD, Blanke O. Heartbeat-evoked cortical responses: Underlying mechanisms, functional roles, and methodological considerations. *Neuroimage*. 2019;197:502-11. doi:10.1016/j.neuroimage.2019.04.081.
4. Couto B, Adolff F, Velasquez M, et al. Heart evoked potential triggers brain responses to natural affective scenes: a preliminary study. *Auton Neurosci*. 2015;193:132-7. doi:10.1016/j.autneu.2015.06.006.
5. Limonova AS, Germanova KN, Gantman MV, et al. Neurovisceral interactions within the brain-heart axis as the basis of neurocardiology. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022; 21(10):3435. (In Russ.) Лимонова А.С, Германова К.Н, Гантман М.В. и др. Нейровисцеральные взаимодействия в рамках оси мозг-сердце как основа нейрокardiологии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(10):3435. doi:10.15829/1728-8800-2022-3435.
6. Wolters C, Gerlach AL, Pohl A. Interoceptive accuracy and bias in somatic symptom disorder, illness anxiety disorder, and functional syndromes: A systematic review and meta-analysis. *Plos one*. 2022;17(8):e0271717. doi:10.1371/journal.pone.0271717.
7. Bonaz B, Lane RD, Oshinsky ML. Diseases, disorders, and comorbidities of interoception. *Trends Neurosci*. 2021;44(1):39-51. doi:10.1016/j.tins.2020.09.009.
8. Smulevich AB. Depression as a general medical problem: clinical and therapy issues. *Psychiatry and psychopharmacotherapy*. 2006;8(3):4-10. (In Russ.) Смулевич А.Б. Депрессия как общемедицинская проблема: вопросы клиники и терапии. Психиатрия и психофармакотерапия. 2006;8(3):4-10.
9. Kandiah JW, Blumberger DM, Rabkin SW. The fundamental basis of palpitations: a neurocardiology approach. *Curr Cardiol Rev*. 2022;18(3):e090921196306. doi:10.2174/1573403X17666210909129330.
10. Ehlers A, Mayou RA, Sprigings DC, et al. Psychological and perceptual factors associated with arrhythmias and benign palpitations. *Psychosom Med*. 2000;62(5):693-702. doi:10.1097/00006842-200009000-00014.
11. Barsky A, Cleary P, Brener J, et al. The perception of cardiac activity in medical outpatients. *Cardiology*. 1993;83(5-6):304-15. doi:10.1159/000175986.
12. Cameron OG, Minoshima S. Regional brain activation due to pharmacologically induced adrenergic interoceptive stimulation in humans. *Psychosom Med*. 2002;64(6):851-61. doi:10.1097/01.psy.0000038939.33335.32.
13. Stern ER, Grimaldi SJ, Muratore A, et al. Neural correlates of interoception: Effects of interoceptive focus and relationship to dimensional measures of body awareness. *Hum Brain Mapp*. 2017;38(12):6068-82. doi:10.1002/hbm.23811.
14. Garfinkel SN, Seth AK, Barrett AB, et al. Knowing your own heart: distinguishing interoceptive accuracy from interoceptive awareness. *Biol Psychol*. 2015;104:65-74. doi:10.1016/j.biopsycho.2014.11.004.
15. Schandry R. Heart beat perception and emotional experience. *Psychophysiology*. 1981;18(4):483-8. doi:10.1111/j.1469-8986.1981.tb02486.x.
16. Körmendi J, Ferentzi E, Köteles F. Expectation predicts performance in the mental heartbeat tracking task. *Biol Psychol*. 2021;164:108170. doi:10.1016/j.biopsycho.2021.108170.
17. Körmendi J, Ferentzi E, Köteles F. A heartbeat away from a valid tracking task. An empirical comparison of the mental and the motor tracking task. *Biol Psychol*. 2022;171:108328. doi:10.1016/j.biopsycho.2022.108328.
18. Desmedt O, Luminet O, Corneille O. The heartbeat counting task largely involves non-interceptive processes: Evidence from both the original and an adapted counting task. *Biol Psychol*. 2018;138:185-8. doi:10.1016/j.biopsycho.2018.09.004.
19. Brener J, Ring C. Towards a psychophysics of interoceptive processes: the measurement of heartbeat detection. *Philos Trans R Soc B: Biol Sci*. 2016;371(1708):20160015. doi:10.1098/rstb.2016.0015.
20. Pennebaker JW, Hoover CW. Visceral perception versus visceral detection: Disentangling methods and assumptions. *Biofeedback Self-regulation*. 1984;9:339-52. doi:10.1007/BF00998977.
21. Spielberger CD. Anxiety, drive theory, and computer-assisted learning. *Progr Exp Pers Res*. 1970;6:109-48.
22. Fittipaldi S, Abrevaya S, de la Fuente A, et al. A multidimensional and multi-feature framework for cardiac interoception. *Neuroimage*. 2020;212:116677. doi:10.1016/j.neuroimage.2020.116677.
23. Wiens S, Palmer SN. Quadratic trend analysis and heartbeat detection. *Biol Psychol*. 2001;58(2):159-75. doi:10.1016/s0301-0511(01)00110-7.
24. Macmillan NA. Signal detection theory. *Signal Detection Theory*. In: Wixted J, ed. *Stevens' Handbook of Experimental Psychology*. New York/John Wiley and Sons, 2002:43-90. ISBN: 978-0471378884. doi:10.1002/0471214426.pas0402.
25. Körmendi J, Ferentzi E. Heart activity perception: narrative review on the measures of the cardiac perceptual ability. *Biologia Futura*. 2023;1-13. doi:10.1007/s42977-023-00181-4.
26. Hickman L, Seyedsalehi A, Cook JL, et al. The relationship between heartbeat counting and heartbeat discrimination: A meta-analysis. *Biol Psychol*. 2020;156:107949. doi:10.1016/j.biopsycho.2020.107949.
27. Ring C, Brener J. Heartbeat counting is unrelated to heartbeat detection: A comparison of methods to quantify interoception. *Psychophysiology*. 2018;55(9):e13084. doi:10.1111/psyp.13084.
28. Rouse CH, Jones GE, Jones KR. The effect of body composition and gender on cardiac awareness. *Psychophysiology*. 1988;25(4):400-7. doi:10.1111/j.1469-8986.1988.tb01876.x.
29. Whitehead WE, Drescher VM, Heiman P, et al. Relation of heart rate control to heartbeat perception. *Biofeedback Self-regulation*. 1977;2(4):371-92. doi:10.1007/BF00998623.
30. Grabauskaitė A, Baranauskas M, Griškova-Bulanova I. Interoception and gender: What aspects should we pay attention to? *Conscious Cogn*. 2017;48:129-37. doi:10.1016/j.concog.2016.11.002.

Применение идаруцизумаба в рутинной клинической практике

Рамазанов Г. Р.¹, Ковалева Э. А.¹, Клычникова Е. В.¹, Петриков С. С.¹, Шамалов Н. А.², Алиев И. С.¹, Шевченко Е. В.¹

¹ГБУЗ "Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ". Москва; ²ФГБУ "Федеральный центр мозга и нейротехнологий" ФМБА России. Москва, Россия

Количество пациентов, которым с целью профилактики тромботических событий показан прием пероральных антикоагулянтов (ПОАК), неуклонно растет. Однако в 1,1-2,2% случаев на фоне приема ПОАК случаются ишемические инсульты. В таком случае применение ПОАК является ограничением для выполнения системной тромболитической терапии, за исключением случаев, когда при помощи специфического антагониста возможно в кратчайший срок нейтрализовать действие антикоагулянта. С целью незамедлительной инактивации антикоагулянтного эффекта дабигатрана этексилата (ДЭ) применяют его таргетный специфический антагонист — идаруцизумаб.

Цель. Оценить эффективность и безопасность применения идаруцизумаба в рутинной клинической практике.

Материал и методы. В исследование включены 9 пациентов, принимавших ДЭ, у которых развились urgentные состояния, требовавшие экстренного нивелирования антикоагулянтного эффекта при помощи идаруцизумаба.

Результаты. Достичь нормализации тромбинового времени (ТВ) у 7 (77,8%) пациентов удалось сразу после введения идаруцизумаба. У двух пациентов через 10 мин после введения специфического антагониста ДЭ снизилось ТВ, но не достигло референсных значений (в первом случае ТВ было 181 сек, стало 23,3 сек; во втором случае — было 181 сек, стало 18,3 сек); через 30 мин от введения идаруцизумаба достигнута нормализация ТВ.

Заключение. Ни у одного больного за весь период госпитализации не развилось клинически значимых артериальных и/или веноз-

ных тромботических событий. Быстрая нейтрализация антикоагулянтного действия ДЭ при помощи идаруцизумаба позволяет без увеличения рисков кровотечения или тромботических событий незамедлительно выполнять системную тромболитическую терапию или хирургическое вмешательство у пациентов, принимающих ДЭ, без необходимости контрольного лабораторного анализа показателей гемостаза.

Ключевые слова: идаруцизумаб, дабигатрана этексилат, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбиновое время, системная тромболитическая терапия.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 12/10-2023

Рецензия получена 13/10-2023

Принята к публикации 24/10-2023



Для цитирования: Рамазанов Г. Р., Ковалева Э. А., Клычникова Е. В., Петриков С. С., Шамалов Н. А., Алиев И. С., Шевченко Е. В. Применение идаруцизумаба в рутинной клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(10):3774. doi:10.15829/1728-8800-2023-3774. EDN THQEMK

Practical use of idarucizumab

Ramazanov G. R.¹, Kovaleva E. A.¹, Klychnikova E. V.¹, Petrikov S. S.¹, Shamalov N. A.², Aliev I. S.¹, Shevchenko E. V.¹

¹Skifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. Moscow; ²Federal Center of Brain Research. Moscow, Russia

The number of patients with indications for direct oral anticoagulants (DOACs) to prevent thrombotic events is steadily growing. However, in 1,1-2,2% of cases, ischemic strokes occur within DOAC therapy. In this case, DOAC use is a limitation for systemic thrombolysis, except for available reversal of anticoagulation. In order to immediately inactivate the anticoagulant effect of dabigatran etexilate (DE), reversal agent idarucizumab is used.

Aim. To evaluate the effectiveness and safety of idarucizumab in clinical practice.

Material and methods. The study included 9 patients taking DE who developed urgent conditions that required emergency reversal of anticoagulation with idarucizumab.

Results. Normalization of thrombin time (TT) was achieved in 7 (77,8%) patients immediately after idarucizumab administration. In two patients, 10 minutes after the administration of a specific DE reversal agent, TT decreased, but did not reach reference values (case 1: TT decreased from 181 to 23,3 seconds; case 2: TT decreased from 181 to 18,3 seconds); 30 minutes after the idarucizumab administration, TT normalization was achieved.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: kovalevaea@sklif.mos.ru

[Рамазанов Г. Р. — к.м.н., зам. директора — руководитель регионально-сосудистого центра, зав. научным отделением неотложной неврологии и восстановительного лечения, ORCID: 0000-0001-6824-4114, Ковалева Э. А. — к.м.н., с.н.с. научного отделения неотложной неврологии и восстановительного лечения, старший преподаватель учебного отдела, врач-невролог неврологического отделения для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения, ORCID: 0000-0002-8490-1417, Клычникова Е. В. — к.м.н., зав. клинко-биохимической лабораторией экстренных методов исследования, ORCID: 0000-0002-3349-0451, Петриков С. С. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0003-3292-8789, Шамалов Н. А. — д.м.н., директор Института цереброваскулярной патологии и инсульта, главный внештатный специалист невролог, ORCID: 0000-0001-6250-0762, Алиев И. С. — к.м.н., в.н.с. научного отделения неотложной неврологии и восстановительного лечения, зав. отделением реанимации и интенсивной терапии для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения, ORCID: 0009-0008-7417-1845, Шевченко Е. В. — к.м.н., зав. неврологическим отделением для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения, м.н.с. научного отделения неотложной неврологии и восстановительного лечения, ORCID: 0000-0001-9750-3509].

Conclusion. Nobody developed clinically significant arterial and/or venous thrombotic events during the entire period of hospitalization. Rapid reversal of anticoagulation with idarucizumab allows immediate systemic thrombolytic therapy or surgery in patients taking DE without the increase of bleeding or thrombosis risk and the need for control coagulation analysis.

Keywords: idarucizumab, dabigatran etexilate, cerebrovascular accident, thrombin time, systemic thrombolytic therapy.

Relationships and Activities: none.

Ramazanov G. R. ORCID: 0000-0001-6824-4114, Kovaleva E. A. * ORCID: 0000-0002-8490-1417, Klychnikova E. V. ORCID: 0000-0002-3349-0451, Petrikov S. S. ORCID: 0000-0003-3292-8789, Shamalov N. A. ORCID:

0000-0001-6250-0762, Aliev I. S. ORCID: 0009-0008-7417-1845, Shevchenko E. V. ORCID: 0000-0001-9750-3509.

*Corresponding author:
kovalevaea@sklif.mos.ru

Received: 12/10-2023

Revision Received: 13/10-2023

Accepted: 24/10-2023

For citation: Ramazanov G. R., Kovaleva E. A., Klychnikova E. V., Petrikov S. S., Shamalov N. A., Aliev I. S., Shevchenko E. V. Practical use of idarucizumab. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(10): 3774. doi:10.15829/1728-8800-2023-3774. EDN THQEMK

ГТ — геморрагическая трансформация, ДЭ — дабигатрана этексилат, ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение, ИИ — ишемический инсульт, КТ — компьютерная томография, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПОАК — пероральный антикоагулянт, сТЛТ — системная тромболитическая терапия, ТВ — тромбиновое время, ШКТ — шкала комы Глазго.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Применение пероральных антикоагулянтов является ограничением для выполнения системной тромболитической терапии при остром нарушении мозгового кровообращения.
- С целью незамедлительной инактивации антикоагулянтного эффекта дабигатрана этексилата применяют его таргетный специфический антагонист — идаруцизумаб.

Что добавляют результаты исследования?

- Применение идаруцизумаба эффективно и безопасно в рутинной клинической практике.
- Нейтрализация антикоагулянтного действия дабигатрана этексилата при помощи идаруцизумаба позволяет незамедлительно выполнять системную тромболитическую терапию или хирургическое вмешательство без необходимости контрольного лабораторного анализа показателей гемостаза.

Key messages

What is already known about the subject?

- Oral anticoagulation is a limitation for systemic thrombolytic therapy in cerebrovascular accidents.
- In order to immediately inactivate the anticoagulant effect of dabigatran etexilate, reversal agent idarucizumab is used.

What might this study add?

- The use of idarucizumab is effective and safe in clinical practice.
- Rapid reversal of anticoagulation with idarucizumab allows immediate systemic thrombolytic therapy or surgery in patients taking DE without the need for control coagulation analysis.

Введение

Количество пациентов, которым с целью профилактики тромботических событий показан прием пероральных антикоагулянтов (ПОАК), неуклонно растет. ПОАК, в т.ч. дабигатрана этексилат (ДЭ), эффективно и безопасно применяют в качестве средств вторичной профилактики ишемических инсультов (ИИ) и/или системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий [1-5]. Однако в 1,1-2,2% случаев на фоне приема ПОАК случаются ИИ [6-9]. В таком случае применение ПОАК является ограничением для выполнения системной тромболитической терапии (сТЛТ), за исключением случаев, когда при помощи специфического антагониста возможно в кратчайший срок нейтрализовать

действие антикоагулянта [10, 11]. Кроме того, у пациентов, принимающих ПОАК, могут возникать другие urgentные состояния, требующие экстренного оперативного вмешательства. Более того, применение ПОАК увеличивает риск кровотечений, в т.ч. внутричерепных [12-14]. В случае возникновения, данные события также потребуют быстрой нейтрализации эффекта ДЭ.

С целью незамедлительной инактивации антикоагулянтного эффекта ДЭ применяют его таргетный специфический антагонист — идаруцизумаб [11, 15].

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность применения идаруцизумаба в рутинной клинической практике.

Таблица 1

Демографические и клинические характеристики пациентов (n=9)

Показатель	Значение
Средний возраст, лет, M±SD	74,2±9,5
Пол, n (%)	
• мужской	2 (22,2)
• женский	4 (77,8)
ОНМК в анамнезе, n (%)	3 (33,3)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	1 (11,1)
Фибрилляция предсердий, n (%)	8 (88,9)
Артериальная гипертензия, n (%)	9 (100)
Сахарный диабет, n (%)	3 (33,3)
Ожирение, n (%)	3 (33,3)
Онкологическое заболевание, n (%)	3 (33,3)
Продолжительность госпитализации, сут., M±SD	19,6±11,1
ШКГ при поступлении, балл, M±SD	14,8±0,7 (min 13, max 15)
NIHSS при поступлении, балл, M±SD	9,1±4,6 (min 4, max 17)
CHA ₂ DS ₂ -VASc, балл, M±SD	5,4±1,4 (min 3, max 7)
HAS-BLED, балл, M±SD	3,1±0,6 (min 2, max 4)
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин*, M±SD	65,7±23,4 (min 39, max 115)

Примечания: * — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле Кокрофта-Голта. ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ШКГ — шкала комы Глазго, CHA₂DS₂-VASc — Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 balls), Diabetes mellitus, Stroke (2 balls), Vascular disease, Age, Sex category (шкала оценки риска тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий), HAS-BLED — Hypertension, Abnormal renal-liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (65 years), Drugs or alcohol concomitantly (шкала оценки риска кровотечения у больных с фибрилляцией предсердий), NIHSS — шкала National Institutes of Health Stroke Scale.

Материал и методы

С июля 2020 по май 2023гг в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского по причине развития различных urgentных состояний у 9 пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК), принимающих ДЭ с целью профилактики ИИ и/или системной эмболии, применен его специфический антагонист идаруцизумаб: 8 (88,9%) пациентов получали ДЭ в связи с неклапанной фибрилляцией предсердий, 1 пациентка — для лечения тромбоза глубоких вен нижних конечностей на фоне рака шейки матки. У 5 пациентов на фоне применения ДЭ развился ИИ, что потребовало выполнения сТЛТ, у 1 пациентки с ИИ — острая хирургическая патология (ущемление паховой грыжи), у 1 пациентки с ИИ в результате падения диагностирован перелом левой плечевой кости, на фоне приема ДЭ у 1 больного случилось внутримозговое кровоизлияние и еще у 1 пациента с ИИ — желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК). Средний возраст пациентов составил 74,2±9,5 лет (min 61, max 86), женщин было 7 (77,8%), мужчин — 2 (22,2%). Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Уровень бодрствования оценивали по шкале комы Глазго (ШКГ), тяжесть неврологического дефицита — по

шкале National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). Функциональные и клинические исходы заболевания оценивали при помощи индекса повседневной активности Бартела (BI), модифицированной шкалы Рэнкина (mRS), а степень ограничения подвижности пациента — при помощи индекса мобильности Ривермид (RMI).

Всем пациентам определяли показатели системы гемостаза: тромбиновое время (ТВ), нормализация которого служит критерием устранения эффекта ДЭ (референсные значения 11,0–17,8 сек), активированное частичное тромбопластиновое время, протромбин по Квику, международное нормализованное отношение (МНО), фибриноген по Клауссу, D-димер, а также количество тромбоцитов. Исследование состояния системы гемостаза выполняли на автоматическом коагулометре "ACL Top-700", Instrumentation Laboratory. Количество тромбоцитов определяли на гематологическом анализаторе "Advia 2120i", Siemens. ТВ определяли сразу после введения идаруцизумаба, а остальные показатели — спустя 15 мин.

Статистический анализ. Для анализа различий между количественными данными в зависимых выборках использовали Т-критерий Уилкоксона для связанных выборок. Критерий Колмогорова-Смирнова использовали для проверки соответствия выборки закону нормального распределения. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Полученные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха [Me (Q25; Q75)] или средней величины и стандартного отклонения (M±SD).

Результаты

Ни у одного из 9 больных применение идаруцизумаба не сопровождалось снижением уровня ТВ <11 сек. До инактивации ДЭ ТВ было достоверно выше, чем после введения препарата.

Показатели системы гемостаза обследованных пациентов до и после введения идаруцизумаба представлены в таблице 2. Время приема последней дозы ДЭ указано в таблице 3.

Достичь нормализации ТВ у 7 (77,8%) пациентов удалось сразу после введения идаруцизумаба. У двух пациентов через 10 мин после введения специфического антагониста ДЭ ТВ снизилось, но референсных значений не достигло (в 1 случае ТВ было 181 сек, стало 23,3 сек; во 2 случае — было 181 сек, стало 18,3 сек), через 30 мин от введения идаруцизумаба достигнута нормализация ТВ (рисунок 1).

Статистически значимых различий в концентрации D-димера, маркера тромбообразования, до и после введения идаруцизумаба не выявлено (рисунок 2).

По другим показателям системы гемостаза различий до и после введения идаруцизумаба также не было.

У трех из 5 (60%) пациентов с ИИ, поступивших в 4,5-часовом "терапевтическом окне", по данным компьютерной томографии (КТ) головного мозга и КТ-ангиографии выявлена тромботическая окклюзия средней мозговой артерии, у двоих (40%) окклюзии церебральных артерий не выявлено.

Таблица 2

Лабораторные показатели обследованных пациентов (n=9)

Показатель, Ме [25; 75]	До введения идаруцизумаба	После применения идаруцизумаба	Достоверность различий, p
Количество тромбоцитов, $10^9/\text{л}$	229 [153; 254]	236 [166; 276]	0,594
АЧТВ, сек	42,1 [25,2; 52,8]	26,2 [20,4; 45,0]	0,066
ТВ, сек	64,4 [26,4; 181]	16,6 [15,8; 17,2]	0,008
МНО	1,31 [1,18; 1,77]	1,47 [1,27; 1,65]	0,613
ФГ по Клауссу, г/л	2,60 [2,45; 2,95]	2,97 [2,58; 4,27]	0,263
D-димер, мкг/мл	0,46 [0,38; 1,27]	0,38 [0,34; 1,35]	0,260
ПТ по Квику, %	65,8 [49,2; 77,2]	60,7 [52,1; 73,4]	0,735

Примечание: АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, МНО — международное нормализованное отношение, ФГ — фибриноген, ПТ — протромбин, ТВ — тромбиновое время.

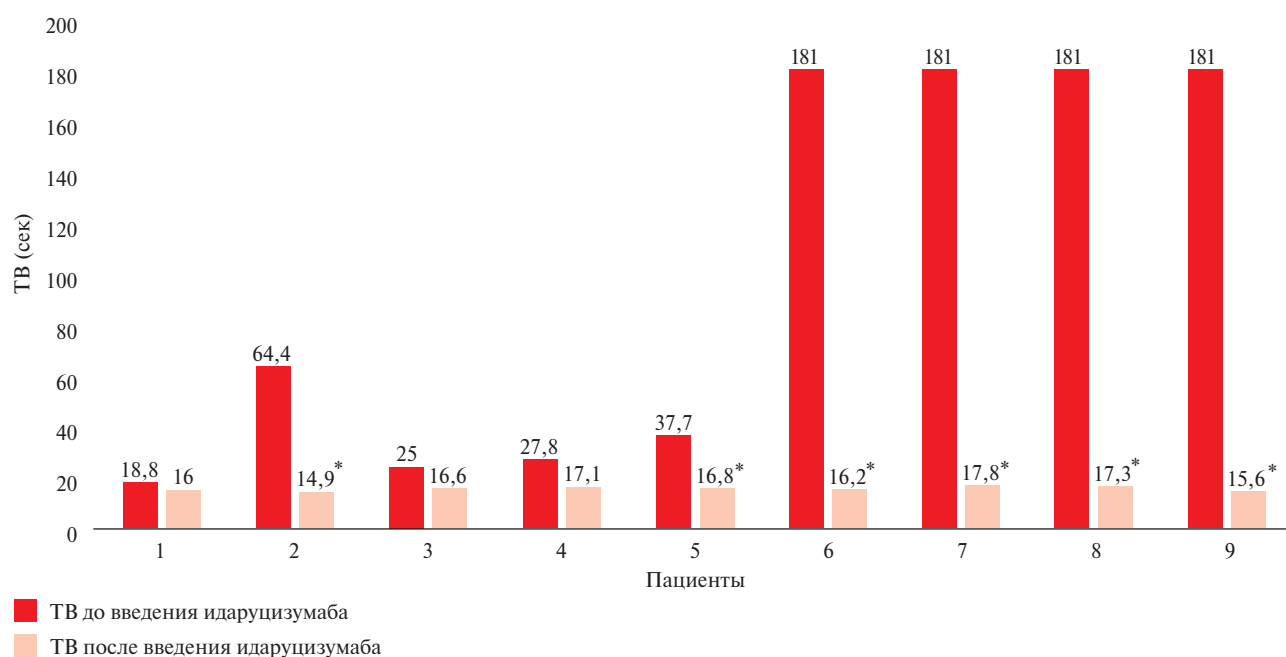


Рис. 1 Динамика ТВ у пациентов до и после применения специфического антагониста дабигатрана этексилата — идаруцизумаба.

Примечания: * — различия статистически значимы. ТВ — тромбиновое время.

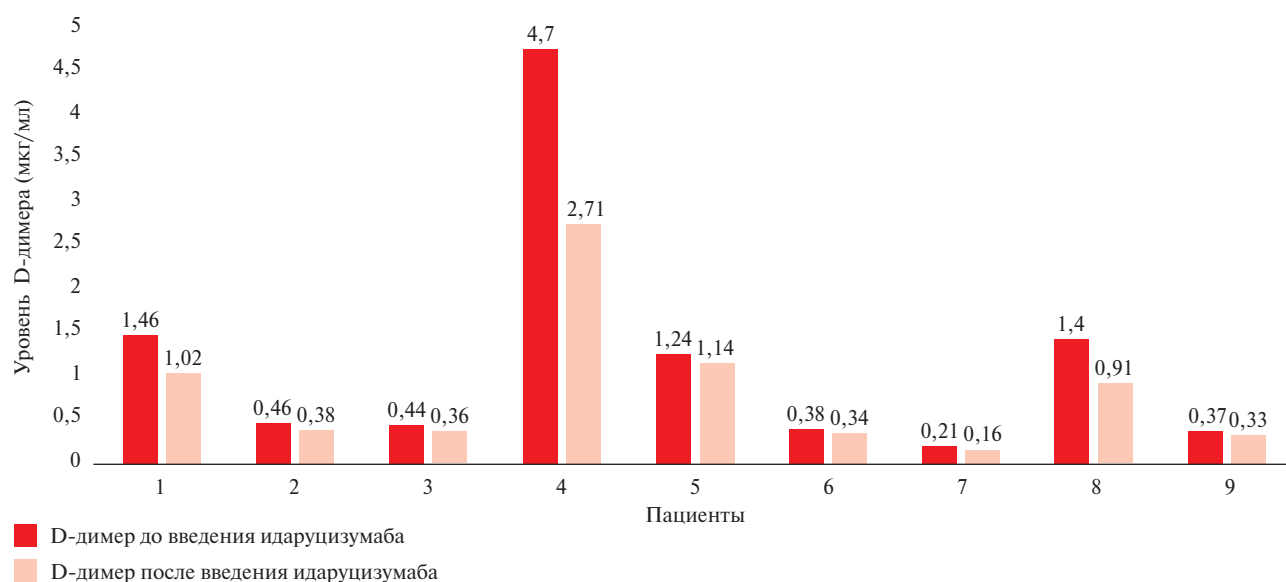


Рис. 2 Динамика уровня D-димера до и после использования идаруцизумаба.

Таблица 3

Время приема последней дозы дабигатрана этексилата (n=9)

Пациент	Исходное ТВ, сек	Время от приема последней дозы ДЭ, ч
1	18,8	12
2	64,4	4,5
3	25	8
4	27,8	8,5
5	37,7	7
6	181	1,5
7	181	1
8	181	0,5
9	181	1

Примечание: ДЭ — дабигатрана этексилат, ТВ — тромбиновое время.

Таблица 4

Клинические показатели пациентов с ИИ в "терапевтическом окне" (n=5)

Показатель	Значение
NIHSS при поступлении, балл	8,4±3,3 (min 4, max 12)
ИВЛ, n (%)	1 (33,3)
Назогастральный зонд, n (%)	1 (33,3)
Длительность ИВЛ, дни	1
Геморрагическая трансформация очага ишемии, n (%)	2 (40)
Симптомная геморрагическая трансформация, n (%)	0
Повторный тромбоз СМА, n (%)	0
NIHSS после реперфузионной терапии, балл	4,7±3,9 (min 0, max 12)
NIHSS к 30 сут., балл	2,6±1,7 (min 0, max 7)
mRS 0-1 балл к 30 сут., n (%)	3 (60)

Примечание: ИВЛ — искусственная вентиляция легких, СМА — средняя мозговая артерия, mRS — модифицированная шкала Ранкина, NIHSS — шкала National Institutes of Health Stroke Scale.

Таблица 5

Функциональные и клинические исходы заболевания (n=9)

Показатель	Значение
BI к 30 сут., балл	81,9±26,4 (min 20, max 100)
RMI к 30 сут., балл	11,1±4,1 (min 3, max 15)
Летальность к 7 сут., n (%)	1 (11,1)

При поступлении все пациенты были в ясном сознании, ШКГ 15 баллов, средний балл по NIHSS составил 8,4±3,3 (min 4, max 12). Все больные регулярно принимали ДЭ в дозе 110 или 150 мг 2 раза/сут. в связи с постоянной формой фибрилляции предсердий. В коагулологическом анализе у обследованных было повышено ТВ (таблица 2). Перед проведением сТЛТ с целью инактивации антикоа-

гулянтного эффекта ДЭ был использован его специфический антагонист — идаруцизумаб, который вводили внутривенно последовательно два раза по 2,5 г в течение 10 мин. Сразу после окончания введения идаруцизумаба осуществляли забор венозной крови для определения ТВ, которое в трех случаях снизилось и находилось в пределах нормы, у двух пациентов ТВ уменьшилось, но превышало норму.

Реперфузионная терапия проведена трем пациентам, у которых удалось достичь нормализации ТВ, из них двум выполнены сТЛТ и тромбэктомия с полным восстановлением кровотока в инсультовых артериях (степень реканализации по модифицированной шкале восстановления перфузии при ИИ, modified treatment in cerebral ischemia mTICI 3), одному больному — только сТЛТ, после которой отмечен значительный регресс неврологического дефицита. В одном случае сТЛТ осуществили при помощи неиммунотенной рекомбинантной стафилокиназы, двум пациентам — посредством рекомбинантного тканевого активатора плазминогена.

В двух случаях, когда сразу после введения идаруцизумаба достичь референсных значений ТВ не удалось, у пациентов отмечен регресс неврологического дефицита и не была выявлена тромботическая окклюзия по данным КТ-ангиографии, ввиду чего показания для проведения сТЛТ и тромбэкстракции отсутствовали. ТВ было повторно определено через 30 мин после введения идаруцизумаба: в двух случаях оно снизилось до референсных значений (таблица 2).

При контрольной КТ головного мозга ни у одного пациента не выявлена клинически явная геморрагическая трансформация (ГТ), асимптомная ГТ через 24 ч верифицирована у одного пациента, которому выполняли сТЛТ и тромбэкстракцию. По результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга к 7 сут. после ОНМК у всех пациентов выявлены очаговые ишемические изменения, в 2 случаях у пациентов после сТЛТ и тромбэкстракции с признаками петехиального геморрагического пропитывания в режиме T2-взвешенных по магнитной восприимчивости изображений (таблица 4).

Ургентные состояния, требующие незамедлительного хирургического вмешательства, возникли у двух пациентов, находящихся на стационарном лечении с кардиоэмболическим ИИ и получавших в качестве вторичной профилактики ДЭ. У одного больного на 11 сут. госпитализации развилась клиника "острого живота", а при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлена левосторонняя ущемленная паховая грыжа, что потребовало неотложного хирургического лечения. Во втором случае у пациентки в результате падения по неосторожности на 4 сут. госпитализации по результатам рентгенографии диагностирован закры-

тый перелом диафиза левой плечевой кости. Учитывая высокий риск геморрагических осложнений, сопряженный с приемом ДЭ (ТВ в двух случаях превышало норму, с целью инактивации антикоагулянтного эффекта в качестве предоперационной подготовки введен специфический антагонист данного препарата — идаруцизумаб. После окончания введения идаруцизумаба выполнена коагулограмма, ТВ в пределах нормы. Пациентам выполнили оперативные вмешательства, послеоперационный период протекал без геморрагических и тромботических осложнений, прием ДЭ возобновлен через 24 ч после введения идаруцизумаба.

В наших наблюдениях зарегистрирован один случай внутримозгового кровоизлияния объемом до 46 см³ на фоне приема ДЭ у пациента 68 лет с верифицированным раком левого легкого. Лабораторное исследование крови при поступлении в стационар выявило ТВ >180 сек. С целью предотвращения увеличения объема внутримозговой гематомы пациенту введен идаруцизумаб, после чего ТВ составило 16,2 с. На 3 сут. после ОНМК выполнена контрольная КТ головного мозга, отмечены нарастание объема кровоизлияния до 55 см³ и увеличение дислокации головного мозга до 8 мм. Несмотря на интенсивную терапию, состояние пациента прогрессивно ухудшалось, и при явлениях дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности на 6 сут. развился летальный исход. Тромбоэмболических осложнений, в т.ч. фатальной тромбоэмболии легочной артерии, у пациента выявлено не было. Причиной смерти послужили имеющиеся заболевания, отек и дислокация головного мозга. Функциональные и клинические исходы заболевания пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 5.

У одной пациентки с эрозивно-геморрагическим гастритом, принимавшей ДЭ для лечения тромбоза глубоких вен нижних конечностей на фоне рака шейки матки, случилось ЖКК, подтвержденное результатами эзофагогастродуоденоскопии. При лабораторном исследовании крови ТВ до введения идаруцизумаба было >180 сек. С целью инактивации антикоагулянтного эффекта ДЭ пациенту введен идаруцизумаб, после чего ТВ снизилось и составило 15,6 сек. Нейтрализация действия ДЭ способствовала остановке ЖКК. Рецидивов кровотечения за время госпитализации не было.

Ни у одного пациента в течение всего периода госпитализации не развилось повторного ИИ, инфаркта миокарда, тромбоза глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболии легочной артерии.

Обсуждение

Применение ПОАК ограничивает возможность проведения реперфузионной терапии при ИИ, т.к. это сопряжено с повышенным риском раз-

вития симптомной ГТ [10]. Действующие в настоящее время клинические рекомендации разрешают выполнение сТЛТ пациентам, получающим ДЭ, в том случае, если ТВ не превышает нормы, либо пациент принял последнюю дозу препарата >48 ч назад, а также при наличии возможности нейтрализации антикоагулянтного эффекта ДЭ при помощи специфического антагониста идаруцизумаба¹.

В нашей серии наблюдений все 5 пациентов, поступивших с ИИ в 4,5-часовом "терапевтическом окне", а также 4 пациента с другой urgentной патологией, регулярно принимали ДЭ, что подтверждено высокими значениями ТВ в дебюте заболевания. Разница в ТВ у пациентов при поступлении объясняется разным временем от приема ДЭ до поступления в стационар. В 7 (77,7%) из 9 случаев введение идаруцизумаба позволило в течение 10 мин снизить ТВ до референсных значений, что свидетельствует о быстром нивелировании антикоагулянтного эффекта ДЭ. У 2 (22,3%) пациентов сразу после введения специфического антагониста ДЭ ТВ значительно снизилось, но не достигло нормальных значений, тем не менее, снижение ТВ также свидетельствует о таргетном действии идаруцизумаба. Кроме того, при повторном анализе, выполненном через 30 мин от введения идаруцизумаба, ТВ в двух случаях пришло к референсным значениям. Таким образом, у всех пациентов (100%) введение специфического антагониста ДЭ привело к нормализации ТВ, что свидетельствует об отсутствии необходимости контрольного измерения ТВ и возможности незамедлительного начала сТЛТ или экстренного оперативного вмешательства сразу после введения идаруцизумаба.

Для проведения сТЛТ пациентам с ИИ 4,5-часовом "терапевтическом окне" в РФ разрешены два препарата — рекомбинантный тканевой активатор плазминогена и неиммунногенная рекомбинантная стафилокиназа, показавшая в исследовании FRIDA (ФРИДА — Фортелизин в рандомизированном исследовании в сравнении с Актилизе) сравнимую с рекомбинантным тканевым активатором плазминогена эффективность и безопасность² [16–18]. В нашей серии наблюдений в одном случае сТЛТ осуществили при помощи неиммунногенной рекомбинантной стафилокиназы, двум пациентам — по-

¹ Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Клинические рекомендации. Москва; 2021. Ссылка активна на 14.06.2023. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/171_2.

² Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (РОСЗДРАВНАДЗОР). Письмо от 9 ноября 2020г № 01И-2117/20 "О новых данных по безопасности и внесении изменений в инструкцию по применению лекарственного препарата Фортелизин®". Ссылка активна на 03.07.2023. URL: http://farmcom.info/site/doclist/11464_pismo_ot_09112020_no_01i-211720.

средством рекомбинантного тканевого активатора плазминогена.

По результатам рандомизированных исследований асимптомная ГТ церебральной ишемии может развиваться у 4,5-45,3% пациентов после сТЛТ и тромбэктомии [19]. В нашей серии наблюдений в двух случаях произошла асимптомная ГТ, выявленная только при помощи нейровизуализации.

Частота развития геморрагических осложнений на фоне приема ПОАК составляет 3,6% [6]. Введение идаруцизумаба пациенту с ЖКК на фоне эрозивно-язвенного гастрита и, как следствие, нейтрализация антикоагулянтного эффекта ДЭ способствовало остановке кровотечения. Внутримозговое кровоизлияние — самое опасное осложнение ПОАК, приводящее в 67% случаев к летальному исходу [20]. Несмотря на то, что риск геморрагических осложнений, в т.ч. ОНМК по геморрагическому типу, при приеме ДЭ на 60% ниже по сравнению с антагонистами витамина К, зарегистрирован один случай внутримозгового кровоизлияния у пациента, принимающего ДЭ [21]. Для предотвращения дальнейшего нарастания объема внутримозговой гематомы пациенту введен идаруцизумаб. Однако у пациента отмечено дальнейшее увеличение объема внутримозговой гематомы, нарастание оте-

ка и дислокации головного мозга, что послужило причиной летального исхода.

Частота экстренных оперативных вмешательств вследствие травм у пациентов, получающих ПОАК, составляет 0,5% в год [22]. Специфический антагонист позволяет быстро и безопасно инактивировать антикоагулянтный эффект ДЭ и минимизировать риск интра- и послеоперационных геморрагических осложнений, что продемонстрировано нами в 4 случаях.

Ни у одного больного за весь период госпитализации не развилось клинически значимых артериальных и/или венозных тромботических событий.

Заключение

Таким образом, быстрая нейтрализация антикоагулянтного действия ДЭ при помощи идаруцизумаба позволяет без увеличения рисков кровотечения или тромботических событий незамедлительно выполнять системную тромболитическую терапию или хирургическое вмешательство у пациентов, принимающих ДЭ, без необходимости контрольного лабораторного анализа показателей гемостаза.

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

Литература/References

- January CT, Wann LS, Calkins H, et al. Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration with the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2019;140(2):e125-51. doi:10.1161/CIR.0000000000000665.
- Connolly SJ, Wallentin L, Ezekowitz MD, et al. The Long-Term Multicenter Observational Study of Dabigatran Treatment in Patients with Atrial Fibrillation (RELY-ABLE) Study. *Circulation*. 2013;128(3):237-43. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001139.
- Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al.; RE-COVER II Trial Investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*. 2014;129(7):764-72. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004450.
- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al.; RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;361(24):2342-52. doi:10.1056/NEJMoa0906598.
- Bovio JA, Smith SM, Gums JG. Dabigatran etexilate: a novel oral thrombin inhibitor for thromboembolic disease. *Ann Pharmacother*. 2011;45(5):603-14. doi:10.1345/aph.1P644.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51. doi:10.1056/NEJMoa0905561.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91. doi:10.1056/NEJMoa1009638.
- Granger ChB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92. doi:10.1056/NEJMoa1107039.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al.; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2093-104. doi:10.1056/NEJMoa1310907.
- Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al.; American Heart Association Stroke Council. Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49(3):e46-e110. doi:10.1161/STR.0000000000000158.
- Pollack ChV Jr, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal — Full Cohort Analysis. *N Engl J Med*. 2017;377(5):431-41. doi:10.1056/NEJMoa1707278.
- Ikram MA, Wieberdink RG, Koudstaal PJ. International epidemiology of intracerebral hemorrhage. *Curr Atheroscler Rep*. 2012;14(4):300-6. doi:10.1007/s11883-012-0252-1.
- Schols AM, Schreuder FH, van Raak EP, et al. Incidence of oral anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage in the Netherlands. *Stroke*. 2014;45(1):268-70. doi:10.1161/STROKEAHA.113.003003.
- Reperfusion therapy for ischemic stroke. Clinical protocol. Moscow: Medpress. 2019. p. 80. (In Russ.) Реперфузионная терапия ишемического инсульта. Клинический протокол. Москва: Медпресс; 2019. с. 80. ISBN 978-5-00-030722-9.
- Ramazanov GR, Kovaleva EA, Akhmatkhanova LKh, et al. Clinical experience with idarucizumab in patients with atrial fibrillation taking dabigatran etexilate. *Rossiyskiy nevrologicheskiy zhurnal*. 2023;28(1):54-61. (In Russ.) Рамазанов Г.Р., Ковалева Э.А., Ахматханова Л.Х. и др. Клинический опыт использования идаруцизумаба у пациентов с фибрилляцией предсердий, принимающих дабигатрана этексилат. *Российский неврологический журнал*. 2023;28(1):54-61. doi:10.30629/26587947-2023-28-1-54-61.

16. Gusev EI, Martynov MY, Nikonov AA, et al.; FRIDA Study Group. Non-immunogenic recombinant staphylokinase versus alteplase for patients with acute ischaemic stroke 4•5 h after symptom onset in Russia (FRIDA): a randomised, open label, multicentre, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet Neurol.* 2021;20(9):721-8. doi:10.1016/S1474-4422(21)00210-6.
17. Flaherty ML, Kissela B, Woo D, et al. The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2007;68(2):116-21. doi:10.1212/01.wnl.0000250340.05202.8b.
18. Ramazanov GR, Kokov LS, Shamalov NA, et al. First case of thrombolysis with non-immunogenic staphylokinase in a patient with ischemic stroke receiving dabigatran etexilate followed by thrombectomy. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2022;122(6):145-51. (In Russ.) Рамазанов Г.Р., Коков Л.С., Шамалов Н.А. и др. Первый случай тромболитической терапии при помощи неиммунногенной стафилокиназы у пациентки с ишемическим инсультом, получающей дабигатрана этексилат, с последующей тромбэктомией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022;122(6):145-51. doi:10.17116/jnevro2022122061145.
19. Khatri P, Wechsler LR, Broderick JP. Intracranial hemorrhage associated with revascularization therapies. *Stroke.* 2007;38(2):431-40. doi:10.1161/01.STR.0000254524.23708.c9.
20. Rosand J, Eckman MH, Knudsen KA, et al. The effect of warfarin and intensity of anticoagulation on outcome of intracerebral hemorrhage. *Arch Intern Med.* 2004;164(8):880-4. doi:10.1001/archinte.164.8.880.
21. Wu T, Lv C, Wu L, et al. Risk of intracranial hemorrhage with direct oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol.* 2022;269(2):664-75. doi:10.1007/s00415-021-10448-2.
22. Yasaka M, Yokota H, Suzuki M, et al. Incidence Rates of Bleeding and Emergency Surgery Due to Trauma or Fracture Among Japanese Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation Receiving Oral Anticoagulation Therapy. *Cardiol Ther.* 2020;9(1):189-99. doi:10.1007/s40119-020-00171-w.

Валидация шкал генетического риска ожирения на выборке населения регионов России

Киселева А. В.¹, Сопленкова А. Г.¹, Куценко В. А.^{1,2}, Сотникова Е. А.¹, Вяткин Ю. В.^{1,2}, Жарикова А. А.^{1,2}, Ершова А. И.¹, Зайченко М.³, Раменский В. Е.^{1,2}, Скирко О. П.¹, Сметнев С. А.¹, Копылова О. В.¹, Лимонова А. С.¹, Блохина А. В.¹, Покровская М. С.¹, Шальнова С. А.¹, Мешков А. Н.¹, Драпкина О. М.¹

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ²ФГБОУ ВО "Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова". Москва; ³ФГАУ ВО "Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)". Московская область, Долгопрудный, Россия

Цель. На выборке населения двух регионов европейской части России провести валидацию и оценить точность 15 шкал генетического риска (ШГР) ожирения, созданных на популяциях европейского происхождения.

Материал и методы. Генетическое тестирование было проведено с помощью секвенирования нового поколения на выборке населения регионов России (n=1179). В исследование было включено 15 ШГР развития ожирения, ассоциированных с индексом массы тела (ИМТ) или с соотношением окружности талии и бедер с поправкой на ИМТ (СТБимт).

Результаты. Показано, что прогностическая сила 8 из 9 ШГР развития ожирения по показателю ИМТ сохраняется для выборки населения регионов России, а прогностическая сила 6 ШГР развития ожирения по показателю СТБимт ниже, чем в референсной выборке. Воспроизводимость ШГР увеличивается по мере увеличения объема исходных выборок и количества вариантов, включенных в ШГР. Таким образом, применение на российской популяции ШГР развития ожирения по показателю ИМТ, сконструированных на популяциях европейского происхождения, оправдано.

Заключение. Впервые в России была проведена валидация 15 ШГР развития ожирения, разработанных на популяциях европейского происхождения. Полученные данные об эффективности рассматриваемых ШГР могут быть в будущем применены для

улучшения прогнозирования риска развития ожирения и для профилактики этого комплексного заболевания в России.

Ключевые слова: ожирение, шкала генетического риска, индекс массы тела, соотношение окружности талии и бедер, валидация.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 02/10-2023

Рецензия получена 05/10-2023

Принята к публикации 13/10-2023



Для цитирования: Киселева А. В., Сопленкова А. Г., Куценко В. А., Сотникова Е. А., Вяткин Ю. В., Жарикова А. А., Ершова А. И., Зайченко М., Раменский В. Е., Скирко О. П., Сметнев С. А., Копылова О. В., Лимонова А. С., Блохина А. В., Покровская М. С., Шальнова С. А., Мешков А. Н., Драпкина О. М. Валидация шкал генетического риска ожирения на выборке населения регионов России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(10):3755. doi:10.15829/1728-8800-2023-3755. EDN KRICJP

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: sanyutabe@gmail.com

[Киселева А. В.* — к.б.н., в.н.с., руководитель лаборатории молекулярной генетики Института персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0003-4765-8021, Сопленкова А. Г. — лаборант отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, лаборатория биостатистики, ORCID: 0000-0003-0703-146X, Куценко В. А. — с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, лаборатория биостатистики, аспирант, Механико-математический факультет, ORCID: 0000-0001-9844-3122, Сотникова Е. А. — с.н.с. лаборатории молекулярной генетики Института персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0002-8395-4146, Вяткин Ю. В. — программист лаборатории геномной и медицинской биоинформатики Института персонализированной терапии и профилактики, с.н.с., Институт перспективных исследований проблем искусственного интеллекта и интеллектуальных систем, ORCID: 0000-0002-9056-8796, Жарикова А. А. — к.б.н., в.н.с. лаборатории молекулярной генетики Института персонализированной терапии и профилактики старший преподаватель, Факультет биоинженерии и биоинформатики, ORCID: 0000-0003-0723-0493, Ершова А. И. — д.м.н., зам. директора по фундаментальной науке, руководитель лаборатории клиникоми, ORCID: 0000-0001-7989-0760, Зайченко М. — аспирант, ORCID: 0000-0002-2798-9811, Раменский В. Е. — к.ф.-м.н., в.н.с., руководитель лаборатории геномной и медицинской биоинформатики Института персонализированной терапии и профилактики, в.н.с., Институт перспективных исследований проблем искусственного интеллекта и интеллектуальных систем, доцент, Факультет биоинженерии и биоинформатики, ORCID: 0000-0001-7867-9509, Скирко О. П. — м.н.с. лаборатории молекулярной генетики Института персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0003-3755-0279, Сметнев С. А. — м.н.с. отдела персонализированной диагностики, профилактики и терапии атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний Института персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0002-8493-4761, Копылова О. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории клиникоми, ORCID: 0000-0001-5397-5387, Лимонова А. С. — н.с. лаборатории клиникоми, ORCID: 0000-0003-1500-3696, Блохина А. В. — к.м.н., н.с. лаборатории клиникоми, ORCID: 0000-0002-3019-3961, Покровская М. С. — к.б.н., в.н.с., руководитель лаборатории "Банк биологического материала" Института персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0001-6985-7131, Шальнова С. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2087-6483, Мешков А. Н. — д.м.н., руководитель отдела персонализированной диагностики, профилактики и терапии атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, руководитель Института персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0001-5989-6233, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Validation of genetic risk scores for obesity on a sample of the population of Russian regions

Kiseleva A. V.¹, Soplenkova A. G.¹, Kutsenko V. A.^{1,2}, Sotnikova E. A.¹, Vyatkin Yu. V.^{1,2}, Zharikova A. A.^{1,2}, Ershova A. I.¹, Zaichenoka M.³, Ramensky V. E.^{1,2}, Skirko O. P.¹, Smetnev S. A.¹, Kopylova O. V.¹, Limonova A. S.¹, Blokhina A. V.¹, Pokrovskaya M. S.¹, Shalnova S. A.¹, Meshkov A. N.¹, Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Moscow State University. Moscow; ³Institute of Physics and Technology. Moscow region, Dolgoprudny, Russia

Aim. To validate and evaluate the accuracy of 15 genetic risk scores (GRSs) for obesity, created in populations of European origin in the sample of two European Russia regions.

Material and methods. Genetic testing has been performed using next generation sequencing on a sample from the Russian population (n=1179). The study included 15 GRS associated with body mass index (BMI) or waist-to-hip ratio adjusted for BMI (WHRadjBMI).

Results. The predictive power of 8 out of 9 GRSs for obesity based on BMI remains the same for the Russian population. The predictive power of 6 GRSs for obesity based on WHRadjBMI is lower in the Russian population than in the reference sample. GRS reproducibility increases with the size of initial samples and number of variants included in the GRS increase. The use of GRSs for obesity based on BMI in the Russian population created on European populations is justified.

Conclusion. For the first time in Russia, 15 obesity GRSs developed in European populations have been validated. The data obtained on the effectiveness of the considered GRS can be used in the future to improve the obesity prediction and prevention in Russia.

Keywords: obesity, genetic risk score, body mass index, waist-to-hip ratio, validation.

Relationships and Activities: none.

Kiseleva A. V.* ORCID: 0000-0003-4765-8021, Soplenkova A. G. ORCID: 0000-0003-0703-146X, Kutsenko V. A. ORCID: 0000-0001-9844-3122,

Sotnikova E. A. ORCID: 0000-0002-8395-4146, Vyatkin Yu. V. ORCID: 0000-0002-9056-8796, Zharikova A. A. ORCID: 0000-0003-0723-0493, Ershova A. I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Zaichenoka M. ORCID: 0000-0002-2798-9811, Ramensky V. E. ORCID: 0000-0001-7867-9509, Skirko O. P. ORCID: 0000-0003-3755-0279, Smetnev S. A. ORCID: 0000-0002-8493-4761, Kopylova O. V. ORCID: 0000-0001-5397-5387, Limonova A. S. ORCID: 0000-0003-1500-3696, Blokhina A. V. ORCID: 0000-0002-3019-3961, Pokrovskaya M. S. ORCID: 0000-0001-6985-7131, Shalnova S. A. ORCID: 0000-0003-2087-6483, Meshkov A. N. ORCID: 0000-0001-5989-6233, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: sanyutabe@gmail.com

Received: 02/10-2023

Revision Received: 05/10-2023

Accepted: 13/10-2023

For citation: Kiseleva A. V., Soplenkova A. G., Kutsenko V. A., Sotnikova E. A., Vyatkin Yu. V., Zharikova A. A., Ershova A. I., Zaichenoka M., Ramensky V. E., Skirko O. P., Smetnev S. A., Kopylova O. V., Limonova A. S., Blokhina A. V., Pokrovskaya M. S., Shalnova S. A., Meshkov A. N., Drapkina O. M. Validation of genetic risk scores for obesity on a sample of the population of Russian regions. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(10):3755. doi:10.15829/1728-8800-2023-3755. EDN KRICJP

ВНП — вариант нуклеотидной последовательности, ИМТ — индекс массы тела, СТБ — соотношение окружности талии и бедер, СТБимт — соотношение окружности талии и бедер с поправкой на ИМТ, ШГР — шкала генетического риска, ШГР-ИМТ — ШГР развития ожирения по показателю ИМТ, ШГР-СТБимт — ШГР развития ожирения по показателю СТБимт, ЭСЦЕ-Вологда — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (Вологда), AUC — area under the curve (площадь под ROC-кривой), GWAS — genome-wide association studies (полногеномный поиск ассоциаций), NGS — next-generation sequencing (секвенирование нового поколения), R² — коэффициент детерминации.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Шкалы генетического риска могут быть использованы для оценки индивидуальной предрасположенности к развитию заболевания.
- Для определения ожирения используются два основных показателя: индекс массы тела и соотношение окружности талии и бедер с поправкой на индекс массы тела.

Что добавляют результаты исследования?

- Впервые в России была проведена валидация 15 шкал генетического риска ожирения, разработанных на популяциях европейского происхождения.

Key messages

What is already known about the subject?

- Genetic risk scores can be used to assess an individual susceptibility to disease.
- There are two following indicators for obesity definition: body mass index and waist-to-hip ratio adjusted for body mass index.

What might this study add?

- For the first time in Russia, 15 genetic risk scores for obesity, developed on European populations, were validated.

Введение

Ожирение является одной из главных проблем здравоохранения, его распространенность среди взрослого населения в мире составляет 13%¹, а в Рос-

сии — 30,8 и 26,9% у женщин и мужчин, соответственно [1]. Для определения ожирения используют два основных показателя: индекс массы тела (ИМТ) и соотношение окружности талии и бедер (СТБ), которое также применяют с поправкой на ИМТ (СТБимт).

Диагноз "ожирение" ставится при ИМТ ≥ 30 кг/м². СТБ было предложено в качестве дополнительной

¹ Puska P, Nishida C, Porter D. World Health Organization. Obesity and overweight. Geneva: WHO; 2021. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (20 October 2023).

меры оценки распределения жира в организме. Абдоминальное ожирение определяется при СТБ $>0,90$ для мужчин и $>0,85$ для женщин с учетом этнической принадлежности². Оба показателя ожирения имеют высокую долю наследуемости: 40-70% для ИМТ [2-4] и 30-60% для СТБ [5-8].

Каждый вариант нуклеотидной последовательности (ВНП) по отдельности, выявленный с помощью полногеномного поиска ассоциаций (genome-wide association studies — GWAS), вносит лишь небольшой вклад в риск развития ожирения. Объединение ВНП, идентифицированных GWAS, в шкалы генетического или полигенного риска (ШГР) позволяет получить количественную оценку наследуемости признака. ШГР можно понимать как оценку индивидуальной предрасположенности к развитию определенного расстройства, которая основана на взвешенных эффектах ВНП, выявленных в GWAS [9].

На сегодняшний день опубликовано уже несколько десятков ШГР ожирения [10]. В ряде исследований было показано, что при применении моделей оценки риска необходимо учитывать популяционный эффект даже для лиц из разных европейских популяций одинаковой этнической принадлежности [11-13]. Сравнение ШГР из разных исследований проводить сложно из-за частой несопоставимости различных метрик качества ШГР. В различных исследованиях применяются площадь под ROC-кривой AUC (area under the curve), С-статистика, коэффициент детерминации, отношение шансов, относительный риск и отношение рисков, которые не могут быть сопоставлены друг с другом напрямую. Кроме того, метрики часто рассчитываются не только для ШГР, но и для ШГР с поправкой на ковариаты, такие как возраст, пол или генетический фон, что еще более усложняет сравнение ШГР между собой [13].

Актуальность данного исследования также связана с тем, что в ряде работ были показаны генетические различия между российской и европейской популяциями. Несмотря на географическую близость, генетический анализ главных компонент четко отделяет русское население от европейского [14, 15]. В работах, проведенных на популяционных выборках регионов европейской части России, было показано, что аллельные частоты ряда клинически значимых ВНП значительно отличаются от полученных на европейской популяции (non-Finnish Europeans) [16, 17].

Целью данной работы было впервые провести валидацию на выборке населения двух регионов европейской части России 15 ШГР ожирения, раз-

работанных на популяциях европейского происхождения, и получить данные о точности этих ШГР и возможности их использования для населения России.

Материал и методы

Выборка

В исследование были включены 707 участников подвыборки из репрезентативной выборки населения Вологодской области из исследования "Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации (ЭССЕ-Вологда) [18] и 472 пациента из коллекции биобанка ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России (г. Москва) [19]. Общая выборка составила 1179 участников, доля мужчин в выборке — 49%. Антропометрические измерения, включая массу тела, рост и окружность талии и бедер, оценивались в соответствии со стандартными процедурами. Для каждого из участников были получены следующие данные: ИМТ (масса тела (кг)/рост (м^2)), СТБ (окружность талии (см)/окружность бедер (см)). Показатель ИМТ был доступен для обеих выборок, а СТБ только для ЭССЕ-Вологда ($n=705$). Количество лиц с ожирением составило: с ИМТ $\geq 30 \text{ кг/м}^2$ — 523 из 1179; с СТБ $\geq 0,85$ для женщин и $\geq 0,9$ для мужчин — 226 из 705. Исследование одобрено Независимым этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России. Все участники дали письменное информированное согласие.

Выбор ШГР

15 ШГР для исследования были отобраны согласно литературным данным на момент начала исследования в 2021г. Данные по всем 15 ШГР были описаны ранее [10] и находились в открытом доступе. Они были рассчитаны преимущественно на европейской популяции (non-Finnish Europeans) и включали не >1000 ВНП [2, 3, 5, 6, 8, 20-26]. В исследование были включены только относительно небольшие ШГР, т.к. генотипирование проводилось с помощью таргетной панели, а не полногеномного секвенирования или генотипирования с использованием высокоплотных микрочипов с последующей импутацией.

Секвенирование

Геномную дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) выделяли из образцов цельной крови с использованием набора QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Германия). Для измерения концентрации ДНК использовали флуориметр Qubit 4.0 (Thermo Fisher Scientific, США) или спектрофотометр NanoDrop OneC (Thermo Fisher Scientific, США).

Всем участникам исследования было выполнено секвенирование следующего поколения (NGS — next-generation sequencing) с использованием таргетной панели, включавшей 15 ШГР ожирения. Библиотеки для панели NGS были приготовлены с использованием набора SeqCap EZ Prime Choice Library (Roche, Швейцария). NGS проводили на приборе NextSeq 550 (Illumina, США). Все этапы секвенирования были выполнены в соответствии с протоколами производителей.

Биоинформатический анализ

Чтения с парными концами в формате fastq были выровнены на референсный геном GRCh38. Обработка данных и оценка контроля качества выполнялись с помощью специально разработанного пайплайна [17] на базе GATK 3.8 [27]. ШГР вычислены для генотипов каждого образца при помощи суммирования эффектов каж-

² World Health Organization, et al. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation, Geneva, 8-11 December 2008. — 2011. ISBN: 978 92 4 150149 1.

Таблица 1

Характеристика выборки

Показатель	Вся выборка, n=1179	Мужчины, n=578 (49%)	Женщины, n=601 (51%)	p
Возраст, лет (Me [Q25;75], n=1179)	50 [38; 58]	48 [37; 56]	52 [40; 60]	<0,001
ИМТ, кг/м ² (Me [Q25;75], n=1179)	28,9 [24,3; 35,0]	29,0 [25,0; 34,2]	28,2 [23,4; 35,9]	0,065
СТБ (Me [Q25;75], n=705)	0,83 [0,77; 0,89]	0,89 [0,84; 0,94]	0,78 [0,74; 0,83]	<0,001

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, СТБ — соотношение окружности талии и бедер, Me — медиана, Q — квартиль.

Таблица 2

Доля объясненной вариабельности ИМТ и СТБимт с помощью ШГР в исследуемой выборке (ИМТ: n=1179, СТБимт: n=705)

ШГР	Признак	Количество ВНП в оригинальном/ настоящем исследовании	R ² в оригинальном исследовании, %	R ² ИМТ/СТБимт в настоящем исследовании, %	p-значение для ассоциации ШГР и ИМТ/СТБимт
Speliotes EK, et al. (2010) [3]	ИМТ	32/32	1,45	2,96/0,00	2,83×10 ⁻⁰⁹ /0,92
Belsky DW, et al. (2012) [20]	ИМТ	29 [5]/25	—	2,34/0,24	1,27×10 ⁻⁰⁷ /0,20
Locke AE, et al. (2015) [2]	ИМТ	97/97	2,70	3,60/0,20	4,96×10 ⁻¹¹ /0,23
Song M, et al. (2018) [21]	ИМТ	97 [4]/97	—	3,45/0,26	1,27×10 ⁻¹⁰ /0,17
Yengo L, et al. (2018) [22]	ИМТ	941/939	6,00	6,74/0,24	1,34×10 ⁻¹⁹ /0,20
Xie T, et al. (2020) [23]	ИМТ	941 [24]/938	5,00	6,73/0,24	1,42×10 ⁻¹⁹ /0,19
Richardson TG, et al. (2020) [24]	ИМТ	557/557	—	4,97/0,47	9,56×10 ⁻¹⁵ /0,070
Seral-Cortes M, et al. (2021) [25]	ИМТ	21/13	—	0,11/0,28	0,26/0,16
Chen X, et al. (2021) [26]	ИМТ	98 [4]/98	—	3,46/0,13	1,23×10 ⁻¹⁰ /0,33
Heid IM, et al. (2010) [6]	СТБимт	16/16	1,03	0,67/1,11	0,00477/0,00514
Heid IM, et al. (2010) [6]	СТБимт	48/48	—	0,66/0,64	0,00538/0,033
Shungin D, et al. (2015) [8]	СТБимт	49/49	1,40	0,70/0,93	0,00406/0,010
Pulit SL, et al. (2018) [7]	СТБимт	346/343	3,90	1,07/2,02	3,65×10 ⁻⁰⁴ /1,53×10 ⁻⁰⁴
Xie T, et al. (2020) [23]	СТБимт	462 [7]/454	3,90	1,01/2,28	5,44×10 ⁻⁰⁴ /5,74×10 ⁻⁰⁵
Chen X, et al. (2021) [26]	СТБимт	39 [10]/38	—	0,02/0,98	0,67/0,00864

Примечание: ВНП — вариант нуклеотидной последовательности, ИМТ — индекс массы тела, СТБимт — соотношение окружности талии и бедер с поправкой на ИМТ, ШГР — шкала генетического риска, R² — коэффициент детерминации.

дого ВНП из оригинальных исследований с учетом количества копий аллеля.

Статистический анализ

Для статистического анализа были использованы инструменты языка R v. 4.2.2³. Сравнение непрерывных параметров в независимых выборках проведено критерием Манна-Уитни. Для расчета СТБимт была использована модель линейной регрессии, где СТБ выступала в качестве зависимой переменной, а пол, возраст и ИМТ — в качестве предикторов. Из полученной модели извлечены значения СТБ предсказанного; СТБимт определен как разность между значениями СТБ и СТБ предсказанного. Анализ ассоциаций ШГР с ИМТ и СТБимт проведен при помощи однофакторной линейной регрессии. Перед включением в регрессию ИМТ и СТБимт введены поправки на пол и возраст при помощи линейной регрессии. Анализ ассоциаций ШГР с ИМТ и СТБимт, разделенным по отрезным точкам, проведен при помощи логистической регрессии с поправкой на пол и возраст. В качестве метрик качества для моделей регрессии использованы коэффициент детерминации (R²) и AUC.

³ R Development Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing: Vienna, Austria, 2013. <https://www.R-project.org/> (20 October 2023).

Доверительный интервал для R² вычислен при помощи бутстрапа. Уровень статистической значимости принят равным 0,05.

Результаты

Общая характеристика выборки (n=1179) представлена в таблице 1.

Для определения доли дисперсии показателей ожирения (ИМТ, СТБимт), которая объясняется влиянием ШГР (с поправкой на пол и возраст), был проведен регрессионный анализ, результаты которого представлены в виде коэффициента детерминации R² (таблица 2). В случае ИМТ наиболее высокий результат был получен для ШГР Yengo L, et al. (2018), которая состоит из 941 ВНП и объясняет 6,74% вариабельности ИМТ [22]. В случае СТБимт наиболее высокий результат получен для ШГР Xie T, et al. (2020) [23], которая состоит из 462 ВНП и объясняет 2,28% вариабельности СТБимт.

Из 15 ШГР только у 8 [2, 3, 5, 6, 8, 22, 23] в исходных публикациях был доступен коэффициент детерминации исходного исследования. Из этих 8

Таблица 3

Анализ AUC для наличия ожирения по ИМТ и СТБимт с участием ШГР, пола и возраста в исследуемой выборке

ШГР	Признак	AUC для ИМТ в этом исследовании (ШГР/ШГР+пол+возраст), %	AUC для СТБимт в этом исследовании (ШГР/ШГР+пол+возраст), %	p-значение для ассоциации ШГР и ИМТ/СТБимт
Speliotes EK, et al. (2010) [3]	ИМТ	59,08/72,18	52,06/67,56	$8,93 \times 10^{-09}/0,26$
Belsky DW, et al. (2012) [20]	ИМТ	56,46/70,90	53,33/69,18	$5,57 \times 10^{-05}/0,14$
Locke AE, et al. (2015) [2]	ИМТ	59,60/72,09	51,50/67,64	$7,48 \times 10^{-09}/0,60$
Song M, et al. (2018) [21]	ИМТ	59,43/71,95	51,33/67,63	$1,76 \times 10^{-08}/0,67$
Yengo L, et al. (2018) [22]	ИМТ	64,17/74,16	52,86/66,86	$2,84 \times 10^{-16}/0,34$
Xie T, et al. (2020) [23]	ИМТ	64,16/74,16	52,84/66,85	$2,98 \times 10^{-16}/0,34$
Richardson TG, et al. (2020) [24]	ИМТ	62,03/72,84	50,72/67,22	$3,07 \times 10^{-12}/0,76$
Seral-Cortes M, et al. (2021) [25]	ИМТ	50,36/69,57	49,45/69,06	0,66/0,69
Chen X, et al. (2021) [26]	ИМТ	60,01/72,50	50,39/67,37	$3,38 \times 10^{-09}/0,77$
Heid IM, et al. (2010) [6]	СТБимт	54,45/70,05	50,17/68,98	0,00831/0,90
Heid IM, et al. (2010) [6]	СТБимт	53,59/69,84	50,23/69,09	0,015/0,93
Shungin D, et al. (2015) [8]	СТБимт	54,97/69,97	50,24/68,69	0,00874/0,93
Pulit SL, et al. (2018) [5]	СТБимт	54,59/69,76	49,83/69,10	0,018/0,97
Xie T, et al. (2020) [23]	СТБимт	55,56/69,95	49,21/69,01	0,00147/0,61
Chen X, et al. (2021) [26]	СТБимт	48,90/69,51	51,45/69,05	0,54/0,39

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, СТБимт — соотношение окружности талии и бедер с поправкой на ИМТ, ШГР — шкала генетического риска, AUC — площадь под ROC-кривой.

ШГР на рисунке 1 представлены только ШГР, обладающие попарной корреляцией Пирсона $<0,7$ [2, 3, 5, 6, 8, 23]. Полученные результаты демонстрируют, что в среднем ШГР развития ожирения по показателю ИМТ (ШГР-ИМТ) сохраняют исходную долю объясненной дисперсии. ШГР развития ожирения по показателю СТБимт (ШГР-СТБимт) имеют более низкий коэффициент детерминации на настоящей выборке, нежели чем в исходном исследовании. Возможно, это объясняется популяционными или генетическими особенностями СТБимт в российской популяции.

Далее для всех ШГР был проведен анализ силы ассоциации между исследуемыми ШГР и наличием ожирения по ИМТ и СТБимт при помощи AUC (таблица 3). Заметим, что ввести поправку на пол и возраст непосредственно для признака "наличие ожирения" нельзя, т.к. это бинарный признак. Поэтому проведены две регрессии: однофакторная и с включением пола и возраста в качестве ковариат. Без участия ШГР AUC для наличия ожирения (ИМТ ≥ 30) при регрессии на пол и возраст составила 69,51%. Без участия ШГР AUC для наличия ожирения по СТБимт (СТБ $\geq 0,9/0,85$ (мужчины/женщины)) при регрессии на пол и возраст составила 69,07%.

Всего включено в анализ 523 участника с ожирением по ИМТ и 656 участников без ожирения. Наиболее высокий результат был получен для ШГР Yengo L, et al. (2018) [22] с AUC 74,16% для регрессии с участием ШГР, пола и возраста. Анализ для СТБимт был проведен на выборке ЭССЕ-Вологда

(n=705). Количество участников с ожирением по СТБ — 226 человек, без — 479. Все ШГР оказались статистически незначимо связанными с ожирением по СТБимт, что, возможно, связано с потерей мощности анализа при переходе к отрезным точкам или с популяционными особенностями СТБимт.

Обсуждение

В настоящем исследовании на выборке населения двух регионов европейской части России (Москва, Вологодская область) оценивали эффективность 15 ШГР развития ожирения, построенных на выборках европейского происхождения. ШГР-ИМТ объясняли от 2,34 до 6,74% вариативности ИМТ, ШГР-СТБимт — от 0,64 до 2,28% вариативности СТБимт.

Полученные данные для ИМТ сопоставимы с результатами исходных исследований и валидациями этих ШГР в других работах. Например, для ШГР-ИМТ Yengo L, et al. (2018) [22] в исходном исследовании коэффициент детерминации (R^2) был равен 6%, при валидации в работе Xie T, et al. (2020) [23] R^2 был равен 6,55%, а в нашем исследовании R^2 составил 6,74% для ШГР Yengo L, et al. (2018) и 6,73% для ШГР Xie T, et al. (2020) [22, 23].

Одной из наиболее валидированных ШГР-ИМТ является шкала из 97 ВНП Locke AE, et al. (2015) [2], которая была проанализирована в целом ряде работ [21, 28-31]. В исходном исследовании при прогнозировании ожирения (ИМТ ≥ 30 кг/м²) при добавлении оценки по ШГР к модели, включающей в качестве ковариат возраст и пол, AUC ста-

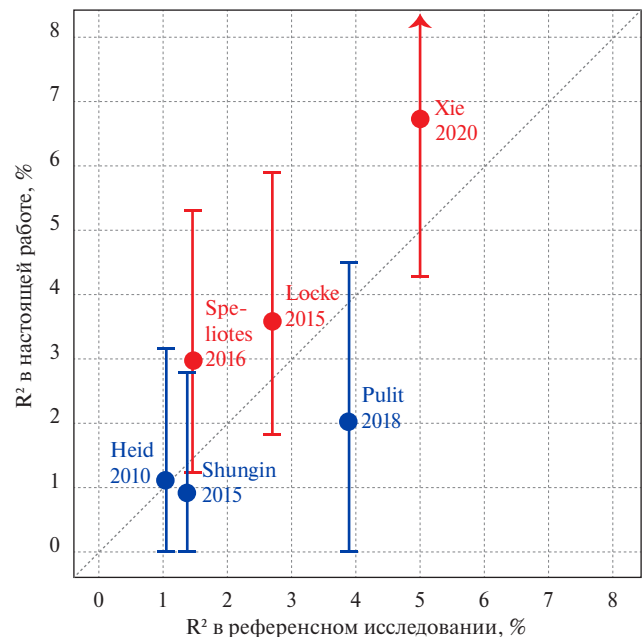
статистически значимо увеличивалась на 2,5 процентных пункта: с 57,6 до 60,1% [2], а R^2 составил 2,7%. В настоящей работе соответствующие увеличение составило 2,6 процентных пункта: с 59,6 до 62,2%, а R^2 был равен 3,6%.

Валидация ШГР-СТБимт Pulit SL, et al. (2018) [5] показала схожие результаты как для исходного исследования ($R^2=3,9\%$), так и для работы Xie T, et al. (2020) [24] ($R^2=3,9\%$), которые использовали ШГР Pulit SL, et al. (2018) [5]. В нашей работе доля объясненной вариабельности СТБимт составила 2,02 и 2,28%, соответственно. Более высокий результат для ШГР Xie T, et al. (2020) [23] может быть объяснен тем, что в это исследование было включено больше ВНП ($n=462$), чем в исходное исследование ($n=346$) [5, 23]. Показатель R^2 для всех ШГР-СТБимт сопоставим с исходными исследованиями.

В целом, наилучшие результаты были получены для ШГР, включающих наибольшее количество ВНП и полученных в недавних исследованиях. Для ИМТ это ШГР из 941 ВНП Yengo L, et al. (2018) ($R^2=6,74\%$), для СТБимт это ШГР из 462 ВНП Xie T, et al. (2020) ($R^2=2,28\%$) [22, 23].

Лишь одна ШГР-ИМТ Seral-Cortes M, et al. (2021) не показала достоверно значимых результатов при анализе коэффициента детерминации и AUC [25]. Это объясняется некорректным, на наш взгляд, способом построения исходной ШГР. В частности, был выбран чрезмерно высокий уровень значимости ($p<0,20$) и не использованы поправки на множественное сравнение. Кроме того, данное исследование выполнено на подростках, при этом в других работах было показано, что ШГР для взрослых лучше работают на взрослых и наоборот. В работе Brandkvist M, et al. (2020) [32] было показано, что прогностическая эффективность ШГР из работы Richardson TG, et al. (2020) [24], рассчитанной на детях, была лучше в подростковом и раннем взрослом возрасте, тогда как прогностическая эффективность ШГР, рассчитанной на взрослых, была лучше во взрослом возрасте. В возрастной группе 12-15,9 лет дисперсия, объясняемая шкалой детского полигенного риска, составила 6,7 vs 2,4% для взрослой ШГР. В возрастной группе 24-29,9 лет дисперсия, объясняемая ШГР для взрослых, составила 3,9 vs 3,6% для ШГР для детей. Таким образом, возможно, что генетические факторы, влияющие на ИМТ, различаются у лиц молодого и взрослого возраста [32]. В настоящем исследовании была также оценена ШГР из работы Richardson TG, et al. (2020) [24] для взрослого населения, которая продемонстрировала высокие показатели R^2 и AUC ($R^2=4,97\%$, $AUC=62,03\%$).

Таким образом, настоящее исследование показало, что ШГР, разработанные на популяциях европейского происхождения, демонстрируют до-



Показатель

■ ИМТ

■ СТБимт

Рис. 1. Сравнение исходного коэффициента детерминации ШГР и коэффициента детерминации, полученного в настоящей работе.

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, СТБимт — соотношение окружности талии и бедер с поправкой на ИМТ, ШГР — шкала генетического риска, R^2 — коэффициент детерминации.

стоверно значимые результаты на выборке населения двух регионов европейской части России, что в целом согласуется с недавним исследованием, в рамках которого была создана ШГР-ИМТ на датской популяции, воспроизведенная на выборке из российской популяции [33]. Несмотря на генетические и средовые различия между двумя популяциями, была получена успешная репликация, что подтверждает предположение о применимости ШГР в других популяциях [33]. Валидация ШГР остеопороза также показала значимые результаты на российской выборке [34].

Заключение

Впервые в России проведена валидация 15 ШГР ожирения, разработанных на популяциях европейского происхождения. Полученные данные об эффективности рассматриваемых ШГР могут быть в будущем применены для улучшения прогнозирования риска развития ожирения и для профилактики этого комплексного заболевания в России.

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

Литература/References

1. Balanova YuA, Shalnova SA, Deev AD, et al. Obesity in Russian population — prevalence and association with the non-communicable diseases risk factors. Russian Journal of Cardiology. 2018;(6):123-30. (In Russ.) Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Ожирение в российской популяции-распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. Российский кардиологический журнал. 2018;(6):123-30. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-123-130.
2. Locke AE, Kahali B, Berndt SI, et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. Nature. 2015;518(7538):197-206. doi:10.1038/nature14177.
3. Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. Nat Genet. 2010;42(11):937-48. doi:10.1038/ng.686.
4. Stunkard AJ, Foch TT, Hrubec Z. A twin study of human obesity. JAMA. 1986;256(1):51-4. doi:10.1001/jama.1986.03380010055024.
5. Pulit SL, Stoneman C, Morris AP, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies for body fat distribution in 694 649 individuals of European ancestry. Hum Mol Genet. 2019;28(1):166-74. doi:10.1093/hmg/ddy327.
6. Heid IM, Jackson AU, Randall JC, et al. Meta-analysis identifies 13 new loci associated with waist-hip ratio and reveals sexual dimorphism in the genetic basis of fat distribution. Nat Gen. 2010;42(11):949-60. doi:10.1038/ng.685.
7. Rose KM, Newman B, Mayer-Davis EJ, et al. Genetic and behavioral determinants of waist-hip ratio and waist circumference in women twins. Obes Res. 1998;6(6):383-92. doi:10.1002/j.1550-8528.1998.tb00369.x.
8. Shungin D, Winkler TW, Croteau-Chonka DC, et al. New genetic loci link adipose and insulin biology to body fat distribution. Nature. 2015;518(7538):187-96. doi:10.1038/nature14132.
9. Reddi HV, Wand H, Funke B, et al. Laboratory perspectives in the development of polygenic risk scores for disease: A points to consider statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med. 2023;25(5):100804. doi:10.1016/j.gim.2023.100804.
10. Kiseleva AV, Meshkov AN, Ershova AI, et al. Obesity genetics: current state of the problem. Profilakticheskaya Meditsina. 2021;24(12):8996. (In Russ.) Киселева А.В., Мешков А.Н., Ершова А.И. и др. Генетика ожирения: современное состояние проблемы. Профилактическая Медицина. 2021;24(12):8996. doi:10.17116/profmed20212412189.
11. Gola D, Erdmann J, Läll K, et al. Population bias in polygenic risk prediction models for coronary artery disease. Circ Genom Precis Med. 2020;13(6):e002932. doi:10.1161/CIRCGEN.120.002932.
12. Duncan L, Shen H, Gelaye B, et al. Analysis of polygenic risk score usage and performance in diverse human populations. Nat Commun. 2019;10(1):3328. doi:10.1038/s41467-019-11112-0.
13. Koch S, Schmidtke J, Krawczak M, et al. Clinical utility of polygenic risk scores: a critical 2023 appraisal. J Commun Genet. 2023;1-17. doi:10.1007/s12687-023-00645-z.
14. Moffatt MF, Phil D, Gut IG, et al. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. NEJM. 2010;363(13):1211-21. doi:10.1056/NEJMoa0906312.
15. Sotnikova EA, Kiseleva AV, Kutsenko VA, et al. Identification of pathogenic variant burden and selection of optimal diagnostic method is a way to improve carrier screening for autosomal recessive diseases. J Pers Med. 2022;12(7):1132. doi:10.3390/jpm12071132.
16. Usoltsev D, Kolosov N, Rotar O, et al. Understanding complex trait susceptibilities and ethnical diversity in a sample of 4,145 russians through analysis of clinical and genetic data. bioRxiv. 2023:2023.03.23.534000. doi:10.1101/2023.03.23.534000.
17. Ramensky VE, Ershova AI, Zaichenko M, et al. Targeted sequencing of 242 clinically important genes in the Russian population from the ivanovo region. Front Genet. 2021;12:709419. doi:10.3389/fgene.2021.709419.
18. Boytsov SA, Chazov EI, Shlyakhto EV, et al. Nauchno-organizatsionnyy komitet proekta ESSE-RF. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. Profilakticheskaya Meditsina. 2013;16(6):2534. (In Russ.) Бойцов С.А., Чазов Е.И., Шляхто Е.В. и др. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. Профилактическая медицина. 2013;16(6):2534.
19. Kopylova OV, Ershova AI, Pokrovskaya MS, et al. Population-nosological research biobank of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine: analysis of bio-samples, principles of collecting and storing information. Cardio-vascular Therapy and Prevention. 2021;20(8):3119. (In Russ.) Копылова О.В., Ершова А.И., Покровская М.С. и др. Популяционно-нозологический исследовательский биобанк "НМИЦ ТПМ": анализ коллекций биообразцов, принципы сбора и хранения информации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(8):3119. doi:10.15829/1728-8800-2021-3119.
20. Belsky DW, Moffitt TE, Houts R, et al. Polygenic risk, rapid childhood growth, and the development of obesity: evidence from a 4-decade longitudinal study. Arch Pediatr Adolesc Med. 2012;166(6):515-21. doi:10.1001/archpediatrics.2012.131.
21. Song M, Zheng Y, Qi L, et al. Giovannucci EL. Longitudinal analysis of genetic susceptibility and BMI throughout adult life. Diabetes. 2018;67(2):248-55. doi:10.2337/db17-1156.
22. Yengo L, Sidorenko J, Kemper KE, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies for height and body mass index in 700000 individuals of European ancestry. Hum Mol Genet. 2018;27(20):3641-49. doi:10.1093/hmg/ddy271.
23. Xie T, Wang B, Nolte IM, et al. Genetic risk scores for complex disease traits in youth. Circ-Genom Precis Me. 2020;13(4):e002775. doi:10.1161/CIRCGEN.119.002775.
24. Richardson TG, Sanderson E, Elsworth B, et al. Use of genetic variation to separate the effects of early and later life adiposity on disease risk: mendelian randomisation study. BMJ. 2020;369:m1203. doi:10.1136/bmj.m1203.
25. Seral-Cortes M, Sabroso-Lasa S, De Miguel-Etayo P, et al. Development of a Genetic Risk Score to predict the risk of overweight and obesity in European adolescents from the HELENA study. Sci Rep. 2021;11(1):3067. doi:10.1038/s41598-021-82712-4.
26. Chen X, Liu C, Si S, et al. Genomic risk score provides predictive performance for type 2 diabetes in the UK biobank. Acta Diabetol. 2021;58:467-74. doi:10.1007/s00592-020-01650-1.
27. Van der Auwera GA, O'Connor B. Genomics in the cloud: using Docker, GATK, and WDL in Terra. O'Reilly Media. 2020. ISBN: 9781491975190.
28. Seyednasrollah F, Mäkelä J, Pitkänen N, et al. Prediction of adulthood obesity using genetic and childhood clinical risk factors in the cardiovascular risk in young Finns study.

- Circ Cardiovasc Genet. 2017;10(3):e001554. doi:10.1161/CIRCGENETICS.116.001554.
29. Clifton EA, Day FR, Rolfe ED, et al. Associations between body mass index-related genetic variants and adult body composition: the Fenland cohort study. *Int J Obes.* 2017;41(4):613-19. doi:10.1038/ijo.201711.
 30. Wehby GL, Domingue BW, Ullrich F, et al. Genetic predisposition to obesity and medicare expenditures. *J Gerontol: Series A.* 2018;73(1):66-72. doi:10.1093/gerona/glx062.
 31. Khera AV, Chaffin M, Wade KH, et al. Polygenic prediction of weight and obesity trajectories from birth to adulthood. *Cell.* 2019;177(3):587-96. doi:10.1016/j.cell.2019.03.028.
 32. Brandkvist M, Bjørngaard JH, Ødegård RA, et al. Separating the genetics of childhood and adult obesity: a validation study of genetic scores for body mass index in adolescence and adulthood in the HUNT Study. *Hum Mol Genet.* 2020; 29(24):3966-73. doi:10.1093/hmg/ddaa256.
 33. Borisevich D, Schnurr TM, Engelbrechtsen L, et al. Non-linear interaction between physical activity and polygenic risk score of body mass index in Danish and Russian populations. *Plos one.* 2021;16(10):e0258748. doi:10.1371/journal.pone.0258748.
 34. Kolchina MA, Skripnikova IA, Meshkov AN, et al. Associations of bone mass and polygenic risk of osteoporosis with indicators of arterial wall condition. *Osteoporosis and bone diseases.* 2022;25(2):21-30. (In Russ.) Колчина М.А., Скрипникова И.А., Мешков А.Н. и др. Ассоциации костной массы и полигенного риска остеопороза с показателями состояния артериальной стенки. *Остеопороз и остеопатии.* 2022;25(2):21-30. doi:10.14341/osteo12951.

Исходы за двухлетний период наблюдения больных после госпитального лечения по поводу COVID-19 (данные регистра ТАРГЕТ-ВИП)

Лукьянов М.М.¹, Андреев Е.Ю.¹, Марцевич С.Ю.¹, Кутишенко Н.П.¹, Воронина В.П.¹, Диндикова В.А.¹, Дмитриева Н.А.¹, Кудрявцева М.М.¹, Лерман О.В.¹, Макеева А.Н.¹, Окшина Е.Ю.¹, Пулин А.А.², Смирнов А.А.¹, Кляшторный В.Г.¹, Карпов О.Э.², Драпкина О.М.¹

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

Цель. Оценить исходы в течение 24 мес. после госпитального лечения больных COVID-19 (COroNa Virus Disease 2019, новая коронавирусная инфекция 2019г) в рамках проспективного регистра.

Материал и методы. Исходы за 2 года (2,2±0,5) после госпитального лечения по поводу COVID-19 проанализированы у 802 пациентов (средний возраст 59,8±14,5 лет, мужчин 51,0%). Оценивались случаи смерти, развития нефатальных инфаркта миокарда (ИМ) и мозгового инсульта (МИ), операций ревазуляризации, госпитализаций, повторного заболевания COVID-19, вакцинации против SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2, коронавирусу 2, вызывающий тяжелый острый респираторный дистресс-синдром).

Результаты. За период наблюдения умерли 49 (5,9%) пациентов, зарегистрированы 7 (0,8%) случаев ИМ и 7 (0,8%) — МИ, госпитализированы 222 (26,7%) пациента, из них 26 (3,1%) по поводу COVID-19, повторно перенесли COVID-19 — 146 (17,6%), 414 (49,6%) пациентов были вакцинированы против SARS-CoV-2. Факторы возраста, нахождения в реанимационном отделении во время референсной госпитализации были значимо ассоциированы ($p < 0,001$) с риском смерти от всех причин (отношение рисков (ОР)=1,083 на 1 год жизни и ОР=6,28, соответственно), с риском развития комбинированной конечной точки (смерть, нефатальные ИМ и МИ, операции ревазуляризации): ОР=1,057 и ОР=3,28. Мужской пол был ассоциирован с риском смерти: ОР=2,50 ($p=0,003$). Из 49 случаев смерти 19 (38,8%) были в первые 3 мес., а 35 (71,4%) в первый год наблюдения. Более низкая (в 1,8 раза) частота новых случаев сердечно-сосудистых (ССЗ) и некардиальных заболеваний была ассоциирована с исходной кардиоваскулярной патологией. Госпитализация была ассоциирована с возрастом (отношение шансов (ОШ)=1,027; $p < 0,001$) и наличием ССЗ (ОШ=1,66; $p=0,01$), Риск повторных случаев COVID-19 был выше при наличии ССЗ (ОР=1,55; $p=0,03$), ниже — у вакцинированных против SARS-CoV-2 (ОР=0,49; $p < 0,001$).

Заключение. За два года наблюдения пациентов после госпитального лечения по поводу COVID-19 доля умерших составила 5,9%, причем $>1/3$ летальных исходов зарегистрированы в первые 3 мес. и $>2/3$ в течение первого года. Факторами, ассоциированными с развитием смертельного исхода, были возраст, мужской пол и лечение в реанимационном отделении при референсной госпитализации. Частота повторных госпитализаций была ассоциирована с более старшим возрастом и наличием ССЗ. Риск повторных случаев COVID-19 был в полтора раза выше при наличии ССЗ, но в 2 раза ниже у вакцинированных против SARS-CoV-2 в постковидном периоде.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, регистр, проспективное наблюдение, отдаленные исходы, вакцинация, сердечно-сосудистые заболевания, хронические некардиальные заболевания, коморбидность.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 03/10-2023

Рецензия получена 06/10-2023

Принята к публикации 15/10-2023



Для цитирования: Лукьянов М.М., Андреев Е.Ю., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Воронина В.П., Диндикова В.А., Дмитриева Н.А., Кудрявцева М.М., Лерман О.В., Макеева А.Н., Окшина Е.Ю., Пулин А.А., Смирнов А.А., Кляшторный В.Г., Карпов О.Э., Драпкина О.М. Исходы за двухлетний период наблюдения больных после госпитального лечения по поводу COVID-19 (данные регистра ТАРГЕТ-ВИП). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(10):3757. doi:10.15829/1728-8800-2023-3757. EDN LUHLWS

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: loukmed@gmail.com

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

Two-year outcomes in patients after hospitalization for COVID-19: data from the TARGET-VIP registry

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

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

Aim. To evaluate 24-month outcomes after hospital treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a prospective registry.

Material and methods. Two-year outcomes (2,2±0,5) after hospital treatment for COVID-19 were analyzed in 802 patients (mean age, 59,8±14,5 years, men, 51,0%). We assessed cases of death, non-fatal myocardial infarction (MI) and stroke, revascularization operations, hospitalizations, recurrent COVID-19, vaccination for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2).

Results. During the follow-up period, 49 (5,9%) patients died, while 7 (0,8%) patients had MI, 7 (0,8%) — stroke. In addition, 222 (26,7%) patients were hospitalized, of which 26 (3,1%) for COVID-19. Recurrent COVID-19 were revealed in 146 (17,6%) patients, while 414 (49,6%) patients were vaccinated for SARS-CoV-2. The factors of age and stay in the intensive care unit were significantly associated ($p<0,001$) with the risk of all-cause death (hazard ratio (HR)=1,083 per 1 year of life and HR=6,28, respectively) and composite endpoint (death, non-fatal myocardial infarction, stroke, revascularization surgery): HR=1,057 and HR=3,28, respectively. Male sex was associated with the death risk (HR=2,50, $p=0,003$). Of the 49 deaths, 19 (38,8%) occurred in the first 3 months, and 35 (71,4%) in the first year of follow-up. A lower (1,8 times) incidence of new cases of cardiovascular (CVD) diseases and non-CVDs were associated with initial cardiovascular pathology. Hospitalization was associated with age (odds ratio (OR)=1,027; $p<0,001$) and CVDs (OR=1,66; $p=0,01$). The risk of recurrent COVID-19 was higher with CVDs (OR=1,55; $p=0,03$), lower — among those vaccinated for SARS-CoV-2 (OR=0,49; $p<0,001$).

Conclusion. Over two-year follow-up of patients after hospital treatment for COVID-19, the proportion of deaths was 5,9%: >1/3 of deaths recorded in the first 3 months and >2/3 during the first year. Factors associated with death were age, male sex, and intensive care unit treatment during the hospitalization. The readmission rate was associated with older age and CVDs. The risk of repeated cases of COVID-19 was one and a half times higher in the presence of CVDs, but 2 times lower in those vaccinated for SARS-CoV-2 in the post-COVID-19 period.

Keywords: coronavirus disease 2019, COVID-19, registry, prospective follow-up, long-term outcomes, vaccination, cardiovascular diseases, chronic non-cardiovascular diseases, comorbidity.

Relationships and Activities: none.

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

*Corresponding author:

loukmed@gmail.com

Received: 03/10-2023

Revision Received: 06/10-2023

Accepted: 15/10-2023

For citation: Lukyanov M. M., Andreenko E. Yu., Martsevich S. Yu., Kutishenko N. P., Voronina V. P., Dindikova V. A., Dmitrieva N. A., Kudryavtseva M. M., Lerman O. V., Makoveeva A. N., Okshina E. Yu., Pulin A. A., Smirnov A. A., Klyashtorny V. G., Karpov O. E., Drapkina O. M. Two-year outcomes in patients after hospitalization for COVID-19: data from the TARGET-VIP registry. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(10):3757. doi:10.15829/1728-8800-2023-3757. EDN LUHLWS

ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, КТ — компьютерная томография, МИ — мозговой инсульт, ОР — отношение рисков, ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция, ОШ — отношение шансов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, TARGET-VIP — проспективный госпитальный Регистр пациентов с предполагаемыми либо подтвержденными коронавирусной инфекцией (COVID-19) и внебольничной пневмонией (TARGET-VIP), COVID-19 — Corona Virus Disease 2019 (коронавирусная инфекция 2019г), SARS-CoV-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2 (коронавирус 2, вызывающий тяжелый острый респираторный дистресс-синдром).

Введение

Новая коронавирусная инфекция 2019 года (COVID-19 — COrona VIRus Disease 2019), вызванная новым коронавирусом (SARS-CoV-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2), 11 марта 2020г была объявлена Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) глобальной чрезвычайной ситуацией¹. По состоянию на конец 2022г ВОЗ зарегистрировано ~600 млн подтвержденных случаев заболевания COVID-19, в т.ч. >6 млн случаев

смерти (<https://covid19.who.int/>)². Несмотря на то, что у большинства заболевших COVID-19 наблюдаются симптомы от легкой до умеренной степени, у части больных развиваются тяжелые формы COVID-19, часто сопровождающиеся дыхательной и полиорганной недостаточностью, что требует госпитализации и интенсивной терапии [1]. В начале пандемии эпидемиологические исследования показали, что пожилой возраст, мужской пол, ранее существовавшие заболевания, такие как онкология или сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), метабо-

¹ Organization W.H. 2020. WHO Director-General's Opening Remarks at the Media Briefing on COVID-19-11 March 2020. Geneva, Switzerland.

² Organization W.H. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available from: <https://covid19.who.int>. Accessed 19 Sep 2022.

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

- Возраст пациентов, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания и хроническая некардиальная патология имеют важное прогностическое значение у больных с COVID-19 (COroNa VIrus Disease 2019) во время госпитализации.
- Исходы на этапе длительного постгоспитального наблюдения пациентов после перенесенного COVID-19 требуют дальнейшего изучения.

Что добавляют результаты исследования?

- Смертность за 2 года наблюдения 5,9%, >1/3 летальных исходов в первые 3 мес.
- Основные факторы, ассоциированные с развитием смертельного исхода за 2-летний постковидный период — возраст, мужской пол, лечение в реанимационном отделении во время референсной госпитализации.
- Вакцинация против SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2) двукратно снижала риск повторных случаев COVID-19.

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

- Patient age, concomitant cardiovascular diseases and chronic non-cardiovascular pathology have important prognostic value in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) during hospitalization.
- Outcomes during long-term post-hospital follow-up of patients after COVID-19 require further study.

What might this study add?

- Two-year mortality was 5,9%, with >1/3 of deaths in the first 3 months.
- The main factors associated with death over the 2-year period after COVID-19 are age, male sex, treatment in the intensive care unit during the hospitalization.
- Vaccination for SARS-CoV-2 reduced the risk of recurrent COVID-19 by half.

лические нарушения, сахарный диабет и ожирение, ассоциированы с более высоким риском развития тяжелой формы заболевания, осложнений и неблагоприятных исходов [2-5]. Осложнения на этапе госпитализации и краткосрочного наблюдения широко описаны в литературе, однако оценка осложнений и исходов на этапе длительного наблюдения пациентов после перенесенной COVID-19 в подавляющем большинстве исследований ограничена сроком <12 мес. [6-9]. Спустя >2 лет после начала пандемии у нас все еще нет систем, позволяющих в полной мере оценить отдаленные последствия COVID-19 и различных осложнений этого заболевания. Существующие системы эпиднадзора фиксируют острые последствия инфекционных заболеваний, но не учитывают их долгосрочные последствия. Эти данные будут иметь жизненно важное значение для планирования мероприятий системы здравоохранения по оказанию помощи перенесшим COVID-19, включая проблему вакцинопрофилактики повторного заболевания. Следует также оценить влияние инфекции SARS-CoV-2 и в более широком смысле, а именно, на уровень заболеваемости неинфекционными заболеваниями, продолжительность жизни и экономические показатели [10]. Оптимальным способом оценки того, как вышеуказанные задачи решаются в реальной клинической практике, является создание медицинских регистров, которые в последнее время получили большое распространение для наблюдения за течением и исходами самых различных заболеваний,

включая COVID-19 [11-13]. На основании вышеизложенного является актуальным и практически значимым получение данных об исходах за более длительный период наблюдения больных, перенесших COVID-19, особенно у тех из них, которым в силу более тяжелого течения болезни было необходимо госпитальное лечение.

Цель исследования — оценить отдаленные исходы в течение 24 мес. после госпитального лечения больных с COVID-19 в рамках проспективного регистра.

Материал и методы

Исследование ТАРГЕТ-ВИП (проспективный госпитальный Регистр пациентов с предполагаемыми либо подтвержденными коронавирусной инфекцией (COVID-19) и внебольничной Пневмонией (TARGET-VIP) зарегистрировано в международной базе клинических исследований <https://clinicaltrials.gov/> (NCT04522076). Согласно протоколу исследования в регистр были включены все пациенты (n=1130), госпитализированные в ФГБУ "Национальный медико-хирургический центр Н.И. Пирогова" Минздрава России с предполагаемым либо подтвержденным диагнозом COVID-19 и/или внебольничной пневмонии в период с 06.04.2020г по 02.07.2020г. Дизайн исследования был подробно изложен в предыдущих публикациях [11, 12]. В соответствии с протоколом исследования через 30-60 сут., 6 мес. и 12 мес. после выписки пациента из стационара с самим пациентом или с его родственниками осуществлялись телефонные контакты с целью уточнения жизненного статуса пациента, получения информации о развитии событий (нефатальные инфаркт миокарда

Таблица 1

Число случаев смерти от всех причин, нефатальных ИМ и МИ, госпитализаций, повторных случаев COVID-19 и ОРВИ/гриппа за 24 мес. наблюдения постковидных пациентов

События за период наблюдения	Число пациентов с развитием событий, n (%)
Смерть от всех причин	49 (5,9%)
Нефатальный ИМ	7 (0,8%)
Нефатальный МИ	7 (0,8%)
Госпитализация	222 (26,6%)
Повторный случай COVID-19	146 (17,5%)
ОРВИ/грипп	491 (58,9%)

Примечание: ИМ — инфаркт миокарда, МИ — мозговой инсульт, ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция, COVID-19 — COrona Vrus Disease 2019.

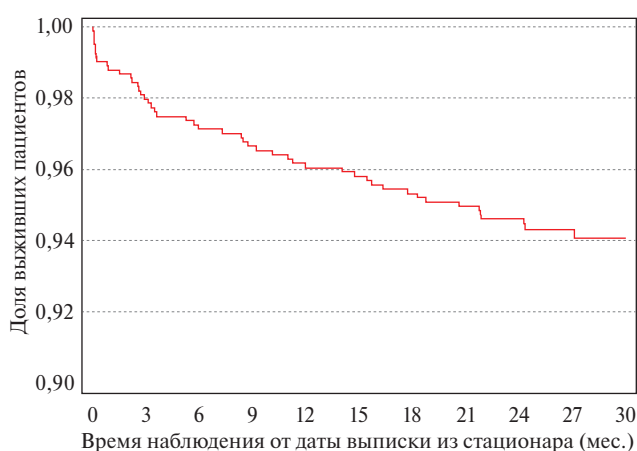


Рис. 1. Кривая Каплана-Мейера для события "смерть от всех причин" на этапе постгоспитального наблюдения пациентов, перенесших COVID-19.

Примечание: COVID-19 — COrona Vrus Disease 2019.

или мозговой инсульт, ИМ и МИ, соответственно, госпитализация, перенесенные острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ)/грипп, повторное заболевание COVID-19), лечении, статусе вакцинации против SARS-CoV-2. Для проспективного наблюдения были отобраны пациенты, проживающие в Москве и Московской области. Этот этап исследования был выполнен сотрудниками ФГБУ "НМИЦ терапии и профилактической медицины" Минздрава России (НМИЦ ТПМ) [13].

Из стационара с установленным диагнозом COVID-19 (коды по МКБ U07.1 и U07.2) были выписаны 849 пациентов. Информация об исходах заболевания через 30–60 дней после выписки оценена у 827 (97,4%) пациентов. Данные оценки статуса пациента через 12 мес. были получены в 797 (93,9%) случаях. От последующего наблюдения отказались 15 (1,8%) пациентов. Соответственно из 834 пациентов данные об исходах за 2 года наблюдения были получены у 802 (96,2%) из них (возраст $59,8 \pm 14,5$ лет, мужчин 51,0%). Средняя длительность наблюдения после выписки из стационара составила $2,2 \pm 0,5$ года.

При проведении статистического анализа использованы методы описательной статистики. Для количественных данных описательная статистика представлена в виде средних значений и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Статистическая значимость различий числовых данных оценивалась с помощью t-теста Стьюдента. Использовали методы многофакторного анализа и логистической регрессии с определением, соответственно, отношения рисков (ОР) и отношения шансов (ОШ), 95% доверительного интервала (ДИ). Метод многофакторного анализа (модель Кокса) применяли с целью определения ОР для событий "смерть от всех причин", "комбинированная конечная точка", "повторный случай COVID-19". Метод логистической регрессии без учета времени до наступления события использовали для событий "госпитализация", "развитие нового хронического неинфекционного заболевания". Кривые выживаемости были построены с помощью метода Каплана-Мейера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для выполнения статистического анализа использовался программный пакет "Stata 14.0."

Результаты

Данные о числе случаев смерти от всех причин, а также случаев нефатальных ИМ и МИ, госпитализаций, повторных случаев COVID-19 и заболеваний ОРВИ/гриппом за 24 мес. наблюдения после перенесенной COVID-19 представлены в таблице 1.

За период наблюдения частота случаев смерти от всех причин составила 5,9%, намного реже зарегистрированы нефатальные ИМ (0,8%) и МИ (0,8%). Были госпитализированы по различным причинам 222 (26,6%) пациента, а общее число госпитализаций составило 328 случаев, т.е. 106 (32,8%) из них были повторными. Повторные случаи COVID-19 были у 146 (17,5%) пациентов, причем 20 (2,4%) человек дважды повторно заболевали COVID-19, а 3 (0,4%) — трижды. Необходимо отметить, что 26 (3,1%) постковидных пациентов были госпитализированы по поводу повторного случая COVID-19, а у 4 из них были по два эпизода госпитализации по поводу повторной COVID-19.

На рисунке 1 представлена кривая Каплана-Мейера для события "смерть от всех причин" за период наблюдения. Из кривой смертности/выживаемости следует, что более высокая частота развития смертельных исходов имела место в первый год, особенно в первые месяцы после выписки из стационара. Это подтверждается следующими данными: за первый год постгоспитального наблюдения было зарегистрировано 35 (71,4%) из 49 случаев смерти, в т.ч. за первые 3 мес. — 19 (38,8%). Таким образом, $>1/3$ от общего числа смертельных исходов за период 24-мес. наблюдения было зарегистрировано в первые 3 мес. и $>70\%$ за первый год после выписки из стационара.

С помощью метода многофакторного анализа оценены основные факторы риска наступления событий в постгоспитальном периоде: смерть от всех

Таблица 2

Оценка ассоциации факторов возраста, пола, фоновых заболеваний, тяжести клинического течения и степени поражения легких у больных COVID-19 с риском смерти от всех причин в течение 24 мес. постгоспитального наблюдения

Фактор	ОР	p	95% ДИ для ОР	
Возраст, на 1 год	1,083	<0,001	1,055	1,113
Пол (женский = референсный)	2,503	0,003	1,368	4,579
Наличие ССЗ	0,737	0,432	0,344	1,578
Некардиальные хронические заболевания	1,133	0,708	0,589	2,180
Нахождение в реанимационном отделении	6,282	<0,001	3,168	12,457
КТ 3-4	0,530	0,052	0,279	1,005

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, КТ 3-4 — степень поражения легких по данным компьютерной томографии, COVID-19 — COrona Vlrus Disease 2019.

Таблица 3

Оценка ассоциации факторов возраста, пола, фоновых заболеваний, тяжести клинического течения и степени поражения легких у больных COVID-19 с риском развития комбинированной конечной точки (смерть от всех причин, нефатальный ИМ, нефатальный МИ, операция ревааскуляризации) в течение 24 мес. постгоспитального наблюдения

Фактор	ОР	p	95% ДИ для ОР	
Возраст, на 1 год	1,057	<0,001	1,036	1,079
Пол	1,539	0,077	0,955	2,481
Наличие ССЗ	0,908	0,751	0,499	1,652
Некардиальные хронические заболевания	1,170	0,569	0,682	2,006
Нахождение в реанимационном отделении	3,282	<0,001	1,813	5,941
КТ 3-4	0,809	0,409	0,489	1,338

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ИМ — инфаркт миокарда, МИ — мозговой инсульт, КТ 3-4 — степень поражения легких по данным компьютерной томографии, COVID-19 — COrona Vlrus Disease 2019.

Таблица 4

Оценка ассоциации факторов возраста, пола, фоновых заболеваний, тяжести клинического течения, степени поражения легких у больных COVID-19 и вероятности развития нового ССЗ или хронического некардиального заболевания за 24 мес. постгоспитального наблюдения

Фактор	ОШ	p	95% ДИ для ОШ	
Возраст, на 1 год	1,016	0,103	0,997	1,036
Пол (женский = референсный)	0,620	0,059	0,378	1,018
Наличие ССЗ	0,553	0,042	0,313	0,978
Некардиальные хронические заболевания	1,007	0,980	0,598	1,695
Нахождение в реанимационном отделении	0,703	0,476	0,267	1,852
КТ 3-4	0,956	0,857	0,589	1,552

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ИМ — инфаркт миокарда, МИ — мозговой инсульт, КТ 3-4 — степень поражения легких по данным компьютерной томографии, COVID-19 — COrona Vlrus Disease 2019.

причин, комбинированная конечная точка (смерть от всех причин, нефатальные ИМ и МИ, операции ревааскуляризации), госпитализация, повторный случай COVID-19. В анализ включены основные факторы, отражающие риски, существующие вне зависимости от наличия COVID-19 (возраст, пол, наличие ССЗ и хронических некардиальных заболеваний), а также факторы, характеризующие тя-

жесть перенесенной COVID-19 (3-4 ст. поражения легких по данным компьютерной томографии (КТ), анамнез лечения в реанимационном отделении во время референсной госпитализации).

Из данных таблиц 2 и 3 следует, что факторы возраста и нахождения в реанимационном отделении во время референсной госпитализации были значимо ассоциированы ($p < 0,001$) с более высоким

Таблица 5

Оценка ассоциации факторов возраста, пола, фоновых заболеваний, тяжести клинического течения и степени поражения легких у больных COVID-19 и вероятности повторной госпитализации по любой причине за 24 мес. постгоспитального наблюдения

Фактор	ОШ	p	95% ДИ для ОШ	
Возраст, на 1 год	1,027	<0,001	1,013	1,040
Пол (женский = референсный)	0,952	0,772	0,685	1,325
Наличие ССЗ	1,665	0,011	1,124	2,466
Некардиальные хронические заболевания	1,714	0,005	1,177	2,495
Нахождение в реанимационном отделении	1,298	0,344	0,756	2,228
КТ 3-4	0,772	0,127	0,554	1,076

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, КТ 3-4 — степень поражения легких по данным компьютерной томографии, COVID-19 — COrona VІrus Disease 2019.

Таблица 6

Оценка ассоциации факторов возраста, пола, фоновых заболеваний, тяжести клинического течения и степени поражения легких у больных COVID-19, вакцинации против SARS-CoV-2 и риска повторного случая COVID-19 за 24 мес. постгоспитального наблюдения

Фактор	ОР	p	95% ДИ для ОР	
Возраст, на 1 год	0,995	0,422	0,982	1,008
Пол (женский = референсный)	0,953	0,782	0,680	1,337
Наличие ССЗ	1,551	0,034	1,033	2,329
Некардиальные хронические заболевания	0,988	0,949	0,686	1,425
Нахождение в реанимационном отделении	1,370	0,272	0,781	2,400
КТ 3-4	0,838	0,310	0,596	1,178
Вакцинация против SARS-CoV-2	0,494	<0,001	0,349	0,701

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, КТ 3-4 — степень поражения легких по данным компьютерной томографии, COVID-19 — COrona VІrus Disease 2019.

риском смерти от всех причин в течение 2-летнего периода наблюдения (ОР=1,083, т.е. на 8,3% с каждым дополнительным годом жизни и ОР=6,28, соответственно, в 6,28 раза больше), а также с риском развития комбинированной конечной точки (в общей сложности было 73 события): ОР=1,057 (на 5,7% для одного года жизни) и ОР=3,28 (в 3,28 раза больше). Фактор мужского пола был ассоциирован с более высоким риском смерти от всех причин: ОР=2,50; p=0,003 (в 2,5 раза больше).

Из результатов, представленных в таблице 4, следует, что вероятность развития новых ССЗ и некардиальных заболеваний у постковидных пациентов была значимо ассоциирована только с наличием ССЗ (ОШ=0,553; p=0,04), т.е. была в 1,8 раза меньше у пациентов без ССЗ. Однако следует отметить, что число пациентов с развитием новых случаев вышеуказанных заболеваний за 2 года наблюдения было относительно небольшим — 77 (9,2%) человек, поэтому важно получение дополнительных данных за третий год продолжающегося наблюдения.

Результаты оценки ассоциации факторов возраста, пола, фоновых заболеваний, тяжести кли-

нического течения и степени поражения легких на госпитальном этапе у больных с COVID-19 и вероятности повторной госпитализации по любой причине в течение 24 мес. последующего наблюдения представлены в таблице 5.

Из анализируемых факторов были значимо ассоциированы с увеличением шансов госпитализации: более старший возраст (на 2,7% с каждым годом жизни, p<0,001), наличие ССЗ (в 1,66 раза больше; p=0,011) и наличие хронических некардиальных заболеваний (в 1,71 раза больше; p=0,005). При этом вероятность повторной госпитализации не зависела от тяжести поражения легких и анамнеза нахождения на лечении в реанимационном отделении.

Из 834 больных после госпитального лечения по поводу COVID-19 за 24 мес. наблюдения была вакцинирована против вируса SARS-CoV-2 почти половина пациентов — 414 (49,6%). При этом среди невакцинированных доля случаев повторного COVID-19 составила 23,3% (98 из 420), а среди вакцинированных — 11,6% (48 из 414), т.е. в 2 раза меньше. Среди вакцинированных против SARS-

CoV-2 постковидных пациентов средний возраст заболевших и не заболевших COVID-19 повторно составил $57,1 \pm 11,4$ и $56,4 \pm 13,9$ лет ($p > 0,05$), а доля мужчин была 58,3 и 52,2% ($p = 0,42$), иными словами, значимых различий не было.

В таблице 6 представлены данные многофакторного анализа (с учетом факторов возраста, пола, наличия ССЗ, наличия хронической некардиальной патологии, анамнеза нахождения в реанимационном отделении при лечении по поводу COVID-19, тяжести поражения легких КТ 3-4 ст.), указывающие на то, что риск повторного COVID-19 среди постковидных пациентов был в 1,55 раза выше при наличии ССЗ ($OR = 1,55$; $p = 0,034$), но в 2 раза ниже у вакцинированных против SARS-CoV-2 ($OR = 0,494$; $p < 0,001$). Средняя длительность периода от выписки из стационара до вакцинации постковидных пациентов составила $15,1 \pm 4,0$ мес.

Средняя длительность периода от вакцинации постковидных пациентов до повторного заболевания COVID-19 составила $8,2 \pm 4,3$ мес. Случаев заболевания в течение первого месяца после вакцинации не было. За период от 1 до 6 мес. заболели 3,4% привитых, за период от 6 до 12 мес. — 5,6%, за период > 12 мес. — 2,7%. Среди 88,4% вакцинированных постковидных пациентов, не заболевших COVID-19 повторно, средняя длительность периода наблюдения после даты вакцинации составила $12,4 \pm 5,6$ мес. Таким образом, были показаны значимая ассоциация риска повторного случая COVID-19 с наличием ССЗ, а также высокая эффективность вакцинопрофилактики повторной COVID-19 у постковидных пациентов.

Обсуждение

В России, как и во всем мире, с начала пандемии COVID-19 были созданы многочисленные амбулаторные и госпитальные регистры пациентов, перенесших COVID-19. Одним из таких исследований является госпитальный проспективный регистр ТАРГЕТ-ВИП, имеющий целью изучить клинико-анамнестические характеристики, структуру коморбидности, исходы госпитального и последующего амбулаторного лечения у больных с предполагаемыми и подтвержденными COVID-19 и/или внебольничной пневмонией [11-13]. Ранее нами были опубликованы данные об исходах за 12 мес. наблюдения [13]. Данное исследование (ТАРГЕТ-ВИП) показало, что пациенты, перенесшие COVID-19 с необходимостью госпитального лечения, нуждаются в длительном наблюдении и, что очень важно, в диспансерном наблюдении, поскольку своевременная диагностика и лечение хронических неинфекционных заболеваний у таких пациентов требуют комплексных, а не только специфичных для конкретного заболевания под-

ходов [13]. В настоящей публикации оценены исходы в течение 24 мес. после госпитального лечения больных, перенесших COVID-19.

За период наблюдения 24 мес. частота случаев смерти от всех причин составила 5,9%, за первый год наблюдения — 4,2%, а за первые 3 мес. — 2,3%, при этом более высокая частота развития смертельных исходов имела место в первый год (71,4% всех случаев смерти), особенно в первые 3 мес. (38,8%) после выписки из стационара. За период 12 мес. были госпитализированы по различным причинам 17%, а за 24 мес. — 26,6% пациентов. В имеющихся доступных литературных источниках не было найдено данных о наблюдениях > 12 -15 мес. Сходные данные получены в исследовании 700 пациентов, находившихся на стационарном лечении в COVID-центре ФГБУ "НМИЦ кардиологии" Минздрава России, в котором частота случаев смерти от всех причин за 12 мес. наблюдения составила 4,4%, а частота госпитализаций — 17%, что совпадает с первым годом наблюдения в регистре ТАРГЕТ-ВИП [9]. По данным регистра АКТИВ (Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2) летальность пациентов с COVID-19 после выписки из стационара в первые 3 мес. составила 1,88%, за 4-6 мес. — 0,52%, за 7-12 мес. — 0,68%. Суммарно за 12 мес. летальность составила 3,08%, а частота госпитализаций — 18,8% [14].

В настоящей работе показано, что риск смерти от всех причин и развития сердечно-сосудистых событий (нефатальные ИМ и МИ, операции реваскуляризации) был значимо выше у пациентов более старшего возраста, а также проходивших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии во время референсной госпитализации. С более высоким риском смерти от всех причин также был ассоциирован фактор мужского пола. Вероятность госпитализации была ассоциирована с более старшим возрастом и наличием ССЗ.

Согласно результатам многоцентрового проспективного регистра CORE-19), проведенного в США и включавшего 4906 больных, госпитализированных по поводу COVID-19, смертность от всех причин составила 4,83% и была ассоциирована с более старшим возрастом, пребыванием в отделении интенсивной терапии и хронической болезнью почек [15]. В крупном метаанализе, включившем 32 исследования из США, 18 китайских исследований, 13 испанских исследований и 7 исследований, проведенных в Великобритании, было установлено, что частота повторных госпитализаций в течение 1 года после выписки из стационара пациентов с COVID-19 составила 10,3%, а смертность от всех причин после выписки из стационара через 1 год — 7,5%, при этом частота повторных госпитализаций была выше у пожилых пациентов (15,3%) и пациентов с сопутствующими заболеваниями (19,6%) [16].

В настоящем исследовании получена важная информация о том, что 17,6% пациентов повторно перенесли COVID-19 и 49,6% пациентов были вакцинированы против SARS-CoV-2. Более высокий риск повторных случаев COVID-19 был значимо ассоциирован с наличием ССЗ, а более низкий — с вакцинацией против SARS-CoV-2. По данным многофакторного анализа у вакцинированных постковидных пациентов риск повторного COVID-19 был в 2 раза меньше. Среди 88,5% вакцинированных постковидных пациентов, не заболевших повторно COVID-19, средняя длительность периода наблюдения после даты вакцинации составила $12,4 \pm 5,6$ мес.

По данным международного многоцентрового проспективного регистра HOPE-2 (Health Outcome Predictive Evaluation for COVID-19-2), включавшем 7014 пациентов с ССЗ, находившихся на госпитальном лечении по поводу COVID-19, через 1 год наблюдения у вакцинированных пациентов был меньший риск смерти ($1,9$ vs $5,7\%$; $p < 0,001$) и повторной госпитализации ($16,2$ vs $19,2\%$, $p = 0,04$) [17]. Эффективность вакцинопрофилактики подтверждена многочисленными исследованиями. По результатам 41 рандомизированного контролируемого исследования, оценивавших 12 различных вакцин, большинство вакцин по сравнению с плацебо достоверно уменьшают или вероятно уменьшают долю лиц с подтвержденными симптомами COVID-19 (эффективность вакцинации от 67 до 98% в зависимости от конкретной вакцины), а для некоторых из них существуют доказательства с высокой степенью достоверности, что они уменьшают тяжесть заболевания. Однако большинство исследований имели короткий период наблюдения и исключали лиц, исходно перенесших COVID-19 [18].

В ранее опубликованной нами работе было показано, что у больных, вакцинированных против вируса SARS-CoV-2 после перенесенного COVID-19, по сравнению с невакцинированными постковидными пациентами, был выше уровень IgG (тип S) [19]. Наличие у вакцинированных против SARS-CoV-2 пациентов более высоких титров IgG (тип S) объясняется как перенесенной ранее COVID-19, так и фактом вакцинации. В ряде исследований продемонстрировано, что гибридный

иммунитет, полученный от предшествующей инфекции и вакцинации, может обеспечить как количественные, так и качественные преимущества за счет импринтинга популяций эффекторных CD4+ Т-лимфоцитов с улучшенными противовирусными свойствами и повышения эффективности и широты ответов В-клеток и антител [20-21].

Ограничения исследования. В рамках регистра ТАРГЕТ-ВИП проведена оценка частоты отдаленных исходов и факторов, с которыми были связаны эти исходы в течение 24 мес. после выписки пациента из стационара. Однако часть полученных данных, в частности информация о новых случаях ССЗ и хронических некардиальных заболеваний характеризуется относительно небольшим числом событий, поэтому запланировано дальнейшее наблюдение пациентов в течение 36 мес. после включения в исследование.

Заключение

Проспективное наблюдение пациентов в рамках регистра ТАРГЕТ-ВИП выявило, что за 24 мес. наблюдения составила 5,9%, при этом $>1/3$ летальных исходов (39%) зарегистрированы в первые 3 мес. выписки из стационара и $>2/3$ — в течение первого года наблюдения. Наиболее частыми событиями были госпитализации и повторно COVID-19, а наиболее редкими — ИМ и МИ. Основными факторами, ассоциированными с развитием смертельного исхода в постковидном периоде наблюдения в течение 24 мес., были более старший возраст, мужской пол и пребывание в реанимационном отделении во время референсной госпитализации. Более низкая частота новых случаев ССЗ и некардиальных заболеваний была ассоциирована с наличием исходной кардиоваскулярной патологии. Более высокая частота повторных госпитализаций за период наблюдения была ассоциирована с возрастом и наличием ССЗ. Риск повторных случаев COVID-19 был в полтора раза выше при наличии ССЗ, но в 2 раза ниже у постковидных пациентов, вакцинированных против SARS-CoV-2.

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

Литература/References

1. Dries DJ. Coronavirus disease 2019: from intensive care unit to the long haul-part 2. *Air Med J.* 2021;40(5):298-302. doi:10.1016/j.amj.2021.03.017.
2. Aleksova A, Gagno G, Sinagra G, et al. Effects of SARS-CoV-2 on cardiovascular system: the dual role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as the virus receptor and homeostasis regulator-review. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4526. doi:10.3390/ijms22094526.
3. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* 2020;584:430-6. doi:10.1038/s41586-020-2521-4.
4. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. ACTIV SARS-CoV-2 registry (Analysis of Chronic Non-infectious Diseases Dynamics After COVID-19 Infection in Adult Patients). Assessment of impact of combined original comorbid diseases in patients with COVID-19 on the prognosis. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2022;94(1):32-47. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Регистр "Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2" (АКТИВ). Оценка влияния комбинаций исходных сопутствующих заболеваний у пациентов с COVID-19 на про-

- гноз. Терапевтический архив. 2022;94(1):32-47. doi:10.26442/00403660.2022.01.201320.
5. Hendren NS, de Lemos JA, Ayers C, et al. Association of Body Mass Index and Age With Morbidity and Mortality in Patients Hospitalized With COVID-19: Results From the American Heart Association COVID-19 Cardiovascular Disease Registry. *Circulation*. 2021;143(2):135-44. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051936.
6. Xu E, Xie Y, Al-Aly Z. Long-term neurologic outcomes of COVID-19. *Nat Med*. 2022;28(11):2406-15. doi:10.1038/s41591-022-02001-z.
7. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021;397:220-32. doi:10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
8. Daugherty SE, Jubilo KG, Cohen K. Risk of clinical sequelae after the acute phase of SARS-CoV-2 infection: retrospective cohort study. *BMJ*. 2021;373:n1098. doi:10.1136/bmj.n1098.
9. Pogosova NV, Paleev FN, Ausheva AK, et al. Sequelae of COVID-19 at long-term follow-up after hospitalization. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(2):118-26. (In Russ.) Погосова Н. В., Палеев Ф. Н., Аушева А. К. и др. Последствия COVID-19 на отдаленном этапе после госпитализации. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2022; 18(2):118-26. doi:10.20996/1819-6446-2022-04-03.
10. Al-Aly Z, Agarwal A, Alwan N, et al. Long COVID: long-term health outcomes and implications for policy and research. *Nat Rev Nephrol*. 2023;19(1):1-2. doi:10.1038/s41581-022-00652-2.
11. Drapkina OM, Karpov OE, Loukianov MM, et al. Experience of creating and the first results of the prospective hospital registry of patients with suspected or confirmed coronavirus infection (COVID-19) and community-acquired pneumonia (TARGET-VIP). *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2020;23(8):6-13. (In Russ.) Драпкина О. М., Карпов О. Э., Лукьянов М. М. и др. Опыт создания и первые результаты проспективного госпитального регистра пациентов с предполагаемыми или подтвержденными коронавирусной инфекцией (COVID-19) и внебольничной пневмонией (ТАРГЕТ-ВИП). *Профилактическая медицина*. 2020;23(8):6-13. doi:10.17116/profmed2020230816.
12. Drapkina OM, Karpov OE, Loukianov MM, et al. Prospective in-hospital registry of patients with suspected or documented COVID-19 infection and community acquired pneumonia (TARGET-VIP): characteristics of patients and assessment of in-hospital outcomes. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2727. (In Russ.) Драпкина О. М., Карпов О. Э., Лукьянов М. М. и др. Проспективный госпитальный регистр больных с предполагаемыми или подтвержденными коронавирусной инфекцией COVID-19 и внебольничной пневмонией (ТАРГЕТ-ВИП): характеристика включенных больных и оценка исходов стационарного этапа лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(6):2727. doi:15829/1728-8800-2020-2727.
13. Lukyanov MM, Kutishenko NP, Martsevich SYu, et al. Long-term outcomes in patients after COVID-19: data from the TARGET-VIP registry. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(3):4912. (In Russ.) Лукьянов М. М., Кутишенко Н. П., Марцевич С. Ю. и др. Отдаленные исходы у больных, перенесших COVID-19 (данные регистра ТАРГЕТ-ВИП). *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(3):4912. doi:10.15829/1560-4071-2022-4912.
14. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG on behalf of co-authors. Clinical features of post-COVID period. Results of an International Register "Dynamics Analysis of Comorbidities in SARS-CoV-2 Survivors (ACTIV SARSCoV-2)" (12-month follow-up). *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(1):5270. (In Russ.) Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г. от имени группы соавторов. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра "Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)" (12 месяцев наблюдения). *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(1):5270. doi:10.15829/1560-4071-2023-5270.
15. Giannis D, Allen SL, Tsang J, et al. Postdischarge thromboembolic outcomes and mortality of hospitalized patients with COVID-19: the CORE-19 registry. *Blood*. 2021;137(20):2838-47. doi:10.1182/blood.2020010529.
16. Ramzi ZS. Hospital readmissions and post-discharge all-cause mortality in COVID-19 recovered patients; A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2022;51:267-79. doi:10.1016/j.ajem.2021.10.059.
17. Núñez-Gil IJ, Feltes G, Viana-Llamas MC, et al. Post-COVID-19 Symptoms and Heart Disease: Incidence, Prognostic Factors, Outcomes and Vaccination: Results from a Multi-Center International Prospective Registry (HOPE 2). *J Clin Med*. 2023;12(2):706. doi:10.3390/jcm12020706.
18. Graña C, Ghosn L, Evrenoglou T, et al. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;12(12):CD015477. doi:10.1002/14651858.CD015477.
19. Loukianov MM, Andreenko EYu, Martsevich SYu, et al. Long-term follow-up of patients after COVID-19: adherence to SARS-CoV-2 vaccination and immune status. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2022;25(12):88-95. (In Russ.) Лукьянов М. М., Андреев Е. Ю., Марцевич С. Ю. и др. Результаты длительного наблюдения больных после COVID-19: приверженность к вакцинации против SARS-CoV-2 и иммунный статус. *Профилактическая медицина*. 2022;25(12):88-95. doi:10.17116/profmed20222512188.
20. Altarawneh HN, Chemaitelly H, Ayoub HH, et al. Effects of Previous Infection and Vaccination on Symptomatic Omicron Infections. *New Engl J Med*. 2022;387(1):21-34. doi:10.1056/nejmoa2203965.
21. Rodda LB, Morawski PA, Pruner KB, et al. Imprinted SARS-CoV-2-specific memory lymphocytes define hybrid immunity. *Cell*. 2022;185(9):1588-601.e14. doi:10.1016/j.cell.2022.03.018.

Анализ гуморального и клеточного иммунного ответа при использовании гетерологичных и гомологичных схем ревакцинации против вируса SARS-CoV-2

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

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

Напряженность и эффективность сформированного гуморального и клеточного иммунитета в результате первичной вакцинации против SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2), а также эффективность проведения ревакцинации является важной исследовательской проблемой. Изучение и выбор оптимальных схем ревакцинации позволит сформировать долгосрочную защиту от COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019).

Цель. Изучить выраженность гуморального и клеточного иммунного ответа при применении различных (гетерологичных и гомологичных) схем ревакцинации против вируса SARS-CoV-2 в рамках проспективного наблюдательного исследования через 18 и 24 мес. после проведения первичной вакцинации.

Материал и методы. Исследование выполнено в рамках проспективного регистра САТУРН (Сравнительная оценка реактогенности и иммуногенности гетерологичных схем вакцинации против COVID-19), в который включены лица, получившие различные схемы ревакцинации против вируса SARS-CoV-2 (гомо- и гетерологичные схемы) на основе комбинации двух вакцин: Гам-КОВИД-Вак и КовиВак. В зависимости от выбранной схемы были сформированы 3 группы: группа I (n=106) — участники с гомологичной схемой на основе введения вакцины Гам-КОВИД-Вак на каждом этапе вакцинации и ревакцинации; группа II (n=54) — участники с гетерологичной схемой последовательного введения Гам-КОВИД-Вак и КовиВак на этапе вакцинации и ревакцинации; группа III (n=40) — участники с гомологичной схемой на основе введения вакцины КовиВак на этапе вакцинации и ревакцинации. На первом визите у всех участников проводился сбор анамнеза, осмотр, выявление потенциальных противопоказаний к вакцинации. На каждом последующем визите дополнительно определяли уровень IgG к S-гликопротеину SARS-CoV-2. На 1, 3 и 5 визитах выполнялась оценка активности специфически сенсibilизированных Т-лимфоцитов к поверхностному и ядерному антигену SARS-CoV-2. Анализ концентрации IgG выполнялся с помощью набора реактивов Abbott Architect SARS-CoV-2 IgG, оценка Т-клеточного иммунитета — с помощью тест-системы Т-Spot.COVID (Oxford Immunotec).

Визит 1 соответствовал I этапу первичной вакцинации, 2 визит — II этапу первичной вакцинации, на 3 визите (через 12 мес. после 1 визита) выполнялся I этап ревакцинации, на 4 визите (через 21 день после 3 визита) — II этап ревакцинации, 5 визит — через

18 мес. после первичной вакцинации, 6 визит — через 24 мес. после первичной вакцинации.

Результаты. Средний уровень IgG к S-гликопротеину SARS-CoV-2 в группе I на 3 визите составил 520 [478; 540] BAU/ml, в группе II — 499 [199,5; 540] BAU/ml и в группе III — 456 [389; 509,5] BAU/ml. Показатели были сопоставимы со значениями, полученными на 6 визите, однако в группе II уровень IgG на 5 визите был значимо выше по сравнению с 6 визитом ($p=0,001$). Наибольшее снижение к 5 визиту числа активных Т-клеток, реагирующих на стимуляцию Spike антигена (Ag) SARS-CoV-2, зарегистрировано в группе III (5,00 [0,50; 11,50] vs 1,00 [0,00; 5,50]; относительная динамика -80,0%; $p=0,067$). Также среди пациентов группы III отмечалось значимое снижение числа активных Т-клеток, реагирующих на стимуляцию Nucleocapsid Ag SARS-CoV-2 (10,00 [3,00; 22,50] vs 1,00 [0,00; 11,50]; относительная динамика -90,0%; $p=0,0160$). Участники групп I и II продемонстрировали стабильный результат на 5 визите, относительно 3 визита. Во всех изученных группах значимой связи между показателями IgG к S-гликопептиду SARS-CoV-2 и количеством активных Т-клеток выявлено не было. Сильные положительные взаимосвязи выявлены между уровнем активных Т-клеток, реагирующих на стимуляцию Spike Ag SARS-CoV-2 и уровнем активных Т-клеток, реагирующих на стимуляцию Nucleocapsid Ag SARS-CoV-2: для группы I ($p=0,807$; $p<0,001$), группы II ($p=0,748$; $p<0,001$) и для группы III ($p=0,902$; $p<0,001$).

Заключение. Применение гомологичной и гетерологичной схем вакцинации против вируса SARS-CoV-2 демонстрирует формирование относительно стабильного уровня как гуморального, так и клеточного иммунитета в течение 18 и 24 мес. после проведения I этапа вакцинации. Ревакцинация гомологичной схемой (КовиВак на обоих этапах) позволила сформировать устойчивый уровень IgG к S-гликопептиду вируса SARS-CoV-2, однако применение данной схемы характеризовалось значимым снижением в отдаленном периоде количества активных Т-клеток, реагирующих на стимуляцию поверхностного и ядерного антигена SARS-CoV-2.

Ключевые слова: COVID-19, вакцинация, ревакцинация, SARS-CoV-2, иммуногенность, гуморальный иммунитет, клеточный иммунитет, Гам-КОВИД-Вак, КовиВак.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках государственного задания № 122013100211-8.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: dr.chaschin@gmail.com

[Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Чашин М. Г.* — к.м.н., н.с. лаборатории микроциркуляции и регионального кровообращения, ORCID: 0000-0001-6292-3837, Бернс С. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела изучения патогенетических аспектов старения, ORCID: 0000-0003-1002-1895, Горшков А. Ю. — к.м.н., руководитель лаборатории микроциркуляции и регионального кровообращения, ORCID: 0000-0002-1423-214X, Жданова О. В. — врач терапевт консультативно-диагностического центра, ORCID: 0000-0002-3492-7395, Рыжакова Л. Н. — к.м.н., главный врач консультативно-диагностического центра, ORCID: 0000-0002-4316-254X, Литинская О. А. — к.м.н., зав. клинико-диагностической лабораторией, ORCID: 0000-0002-0003-2681].

Поступила 05/10-2023

Рецензия получена 11/10-2023

Принята к публикации 31/10-2023



Для цитирования: Драпкина О. М., Чашин М. Г., Бернс С. А., Горшков А. Ю., Жданова О. В., Рыжакова Л. Н., Литинская О. А. Анализ гуморального и клеточного иммунного ответа при использовании гетерологических и гомологических схем ревакцинации против вируса SARS-CoV-2. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(10):3764. doi:10.15829/1728-8800-2023-3764. EDN RMYFDH

Analysis of the humoral and cell-mediated immune response in heterologous and homologous SARS-CoV-2 revaccination

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

The effectiveness of humoral and cell-mediated immunity as a result of primary vaccination for Severe Acute Respiratory Syndrome-related Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), as well as the effectiveness of revaccination, is an important research problem. Studying and selecting optimal revaccination regimens will allow for long-term protection against coronavirus disease 2019 (COVID-19).

Aim. To study the severity of humoral and cell-mediated immune response in various (homo- and heterologous) SARS-CoV-2 revaccination regimens as part of a prospective observational study 18 and 24 months after primary vaccination.

Material and methods. The study was carried out within the prospective registry SATURN, which included individuals who received various SARS-CoV-2 revaccination (homo- and heterologous regimens) based on a combination of two following vaccines: Gam-COVID-Vac and CoviVac. Depending on the chosen regimen, 3 following groups were formed: group I (n=106) — participants with a homologous Gam-COVID-Vac regimen at each stage of vaccination and revaccination; group II (n=54) — participants with a heterologous regimen of sequential administration of Gam-COVID-Vac and CoviVac at the stage of vaccination and revaccination; group III (n=40) — participants with a homologous CoviVac regimen at the stage of vaccination and revaccination. At the first visit, all participants underwent a medical history collection, examination, and identification of potential contraindications to vaccination. At each subsequent visit, the level of anti-SARS-CoV-2 S-glycoprotein IgG antibodies was additionally determined. At visits 1, 3 and 5, the activity of specifically sensitized T-lymphocytes to the surface and nuclear antigen of SARS-CoV-2 was assessed. The IgG concentration was analyzed using the Abbott Architect SARS-CoV-2 IgG reagent kit, while T-cell immunity was assessed using the T-Spot.COVID test system (Oxford Immunotec). Visit 1 corresponded to the 1st stage of primary vaccination, visit 2 — 2nd stage of primary vaccination, visit 3 (12 months after visit 1) — 1st stage of revaccination, visit 3 (21 days after visit 3) — 2nd stage of revaccination, visit 5 — 18 months after primary vaccination, visit 6 — 24 months after primary vaccination.

Results. The average level of anti-SARS-CoV-2 S-glycoprotein IgG antibodies in group I at visit 3 was 520 [478; 540] BAU/ml, in group II — 499 [199,5; 540] BAU/ml and in group III — 456 [389; 509,5] BAU/ml. The values were comparable to those obtained at visit 6. However, in group II, IgG level at visit 5 was significantly higher compared to visit 6 ($p=0,001$). The greatest decrease by visit 5 in the number of active T cells responding to SARS-CoV-2 Spike stimulation was recorded in group III (5,00 [0,50; 11,50] vs 1,00 [0,00; 5,50]; relative changes -80,0%; $p=0,067$). Also, among patients in group III, there was

a significant decrease in the number of active T cells responding to stimulation with SARS-CoV-2 nucleocapsid (10,00 [3,00; 22,50] vs 1,00 [0,00; 11,50]; relative changes -90,0%; $p=0,0160$). Participants in groups I and II demonstrated stable results on visit 5, relative to visit 3. In all studied groups, no significant relationship was found between IgG levels to SARS-CoV-2 S-glycopeptide and the number of active T cells. Strong positive relationships were found between the level of active T cells responding to SARS-CoV-2 spike stimulation and the level of active T cells responding to SARS-CoV-2 nucleocapsid stimulation: group I ($p=0,807$; $p<0,001$), group II ($p=0,748$; $p<0,001$) and group III ($p=0,902$; $p<0,001$).

Conclusion. The use of homologous and heterologous SARS-CoV-2 vaccination demonstrates relatively stable level of both humoral and cell-mediated 18 and 24 months after the first stage of vaccination. Revaccination with a homologous regimen (CoviVac at both stages) ensured stable level of anti-SARS-CoV-2 S-glycopeptide IgG antibodies. However, this regimen was characterized by a significant decrease in the long-term period in the number of active T cells responding to stimulation of SARS-CoV-2 surface and nuclear antigen.

Keywords: COVID-19, vaccination, revaccination, SARS-CoV-2, immunogenicity, humoral immunity, cell-mediated immunity, Gam-COVID-Vac, CoviVac.

Relationships and Activities. The study was carried out within state assignment № 122013100211-8.

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

*Corresponding author: dr.chaschin@gmail.com

Received: 05/10-2023

Revision Received: 11/10-2023

Accepted: 31/10-2023

For citation: Drapkina O. M., Chashchin M. G., Berns S. A., Gorshkov A. Yu., Zhdanova O. V., Ryzhakova L. N., Litinskaya O. A. Analysis of the humoral and cell-mediated immune response in heterologous and homologous SARS-CoV-2 revaccination. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(10):3764. doi:10.15829/1728-8800-2023-3764. EDN RMYFDH

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

- Первичная вакцинация и ревакцинации от COVID-19 позволяют сформировать комплексный иммунитет в ближайшем и средне-отдаленном периоде.
- Применение вакцин различных типов при последующей ревакцинации может способствовать формированию более устойчивого комплексного иммунитета.

Что добавляют результаты исследования?

- Применение гомологичной и гетерологичной схем ревакцинации от COVID-19 позволяет сформировать стабильный уровень как гуморального, так и клеточного иммунитета в течение 24 мес.
- Ревакцинация гомологичной схемой препаратом "КовиВак" характеризуется снижением Т-клеточного ответа в течение 18 мес.

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

- Primary COVID-19 vaccination and revaccination ensured complex immunity in the short and medium-term period.
- The use of different types of vaccines with subsequent revaccination can contribute to more stable complex immunity.

What might this study add?

- The use of homologous and heterologous COVID-19 revaccination ensures a stable level of both humoral and cell-mediated immunity for 24 months.
- Revaccination with a CoviVac homologous regimen is characterized by a decrease in T-cell response for 18 months.

Введение

Вспышка новой коронавирусной инфекции (COVID-19, COroNaVirus Disease 2019) в декабре 2019г в Ухане (Китай) быстро распространилась по всему миру и приобрела масштаб пандемии. Начиная с 2020г, внимание всех стран было приковано к разработке новых методов лечения и внедрению мер профилактики как заболеваемости COVID-19 в целом, так и профилактики тяжелого течения и смерти [1]. Несмотря на активное внедрение вакцинации и эпидемиологических мер профилактики, снижение вирулентности SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2) ввиду активной мутации вируса и уменьшения доли случаев, сопровождавшихся развитием тяжелой вирусной пневмонии, на сегодняшний день ситуация с COVID-19 в России и в мире остается напряженной [2].

Внедрение мер неспецифической профилактики [3], проведение повсеместной вакцинации против COVID-19 стало ключевой стратегией в борьбе с пандемией. За короткий временной промежуток было разработано и одобрено множество вакцин для использования по всему миру [4]. Вакцинопрофилактика представляет собой мощное средство, способствующее формированию иммунитета, снижению тяжести течения инфекции, а также позволяющее в короткие сроки сформировать коллективный иммунитет, необходимый для контроля над распространением вируса SARS-CoV-2 [1, 5].

Между тем, долгосрочная эффективность вакцин и уровень сформированного поствакцинального иммунитета, проведения ревакцинации от COVID-19, в частности в схемах бустерной вакци-

нации, являются темой большого количества дискуссий и клинических исследований [6].

В настоящее время для проведения первичной вакцинации и ревакцинации предлагаются любые из доступных зарегистрированных препаратов. Среди одобренных к применению в России отечественных препаратов можно выделить векторные вакцины на аденовирусной платформе ("Гам-КОВИД-Вак-Лио", "Гам-КОВИД-Вак-М", "Спутник Лайт", в форме назальных капель "Гам-КОВИД-Вак" и "Салнавак"), пептидные вакцины ("ЭпиВакКорона", "АВРОРА-КоВ"), инактивированную цельновирионную вакцину "КовиВак", и субъединичную рекомбинантную вакцину "Конвасэл"¹. Все вакцины прошли клинические испытания в России и были признаны безопасными и эффективными [4]. Разнообразие вакцинных платформ обеспечивает возможность их выбора для населения и медицинских работников, а также позволяет учитывать индивидуальные особенности каждого пациента.

Гетерологичная схема ревакцинации подразумевает применение различных по типу вакцин при первичной и повторной вакцинациях, в то время как гомологичная схема включает в себя использование вакцин одного типа на всех этапах. К настоящему времени накоплено большое количество дан-

¹ Министерство здравоохранения РФ. Временные методические рекомендации "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)". Версия 17 https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/252/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V17.pdf (02.09.2023).

ных, указывающих на эффективность как гомологичных, так и гетерологичных схем.

Опубликованные данные свидетельствуют о том, что применение вакцин одного типа для первичной вакцинации, а затем иного типа для последующей ревакцинации, может способствовать формированию более мощной стимуляции клеток памяти [7]. Вместе с тем, использование гомологичной схемы также продемонстрировало высокий уровень эффективности в формировании и последующем поддержании всех звеньев иммунного каскада, что обеспечивает высокую степень защиты от тяжелых форм COVID-19 [8].

Ряд исследователей указывают на существенное влияние на эффективность и безопасность ревакцинации таких факторов, как возраст и сопутствующая соматическая патология [9]. Предполагается, что в некоторых случаях, в частности, у лиц пожилого возраста или лиц с иммуносупрессией [10], гомологичная схема ревакцинации может быть более предпочтительной, поскольку обеспечивает более стабильный и предсказуемый ответ иммунной системы при сохранении высокого профиля безопасности [11].

Понимание напряженности и эффективности сформированного гуморального и клеточного иммунитета, а также его длительность при применении тех или иных стратегий, критически важно для разработки оптимальных схем вакцинации населения и обеспечения наиболее долгосрочной защиты.

В связи с этим целью настоящей работы было изучение выраженности гуморального и клеточного иммунного ответа при применении различных (гетерологичных и гомологичных) схем ревакцинации против вируса SARS-CoV-2 в рамках проспективного наблюдательного исследования через 18 и 24 мес. после проведения первичной вакцинации.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Министерства здравоохранения Российской Федерации, в рамках проспективного регистра САТУРН (Сравнительная оценка реактогенности и иммуногенности гетерологичных схем вакцинации против COVID-19) (государственное задание № 122013100211-8), в который включались лица, получившие различные схемы ревакцинации против вируса SARS-CoV-2 (гомо- и гетерологичные схемы) на основе комбинации двух вакцин: Гам-КОВИД-Вак и КовиВак. Все участники имели возможность по своему усмотрению выбрать ту или иную вакцину.

Гам-КОВИД-Вак представляет собой двухкомпонентную вакцину, на базе двух различных аденовирусных векторов, несущих ген S-протеина вируса SARS-CoV-2. Первый компонент содержит частицы рекомбинантного аденовируса 26 серотипа, второй компонент — 5 серотипа.

КовиВак — вакцина, разработанная на основе инактивированного β-пропиолактоном вируса SARS-CoV-2

(штамм AYDAR-1) на базе ФГБНУ "Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова" РАН.

Критерии включения в исследование: возраст >18 лет; отсутствие противопоказаний к проведению вакцинации; подписание информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения/невключения: перенесенный ранее, верифицированный COVID-19; предшествовавшая вакцинация против вируса SARS-CoV-2; наличие противопоказаний к проведению вакцинации; отказ от участия и обработки персональных данных.

Участники наблюдались на протяжении 24 мес. Визит 1 соответствовал I этапу первичной вакцинации, 2 визит — II этапу первичной вакцинации, на 3 визите (через 6 мес. после 1 визита) выполнялся I этап ревакцинации, на 4 визите (через 12 мес.) — II этап ревакцинации, визит 5 — через 18 мес. после I этапа первичной вакцинации, 6 визит — через 24 мес. после I этапа первичной вакцинации.

В зависимости от выбранной схемы вакцинации были сформированы 3 группы:

- группа I (n=106) — участники с гомологичной схемой на основе введения вакцины Гам-КОВИД-Вак на каждом этапе вакцинации и ревакцинации;
- группа II (n=54) — участники с гетерологичной схемой на основе последовательного введения комбинаций вакцин Гам-КОВИД-Вак и КовиВак на этапе вакцинации и ревакцинации;
- группа III (n=40) — участники с гомологичной схемой на основе введения вакцины КовиВак на этапе вакцинации и ревакцинации.

На первом визите у всех участников проводили тщательный сбор анамнеза, объективный осмотр, выявление потенциальных противопоказаний к вакцинации. Всем больным в доступной форме разъяснялись цели и задачи исследования, вероятность развития тех или иных осложнений, связанных с введением вакцин, выполнялось подписание информированного согласия на участие в исследовании. Всем лицам сообщали о добровольном характере их участия в исследовании и о том, что они имеют право отказаться от участия в любой момент, а отказ не повлияет на качество предоставляемой им медицинской помощи. На каждом последующем визите также выполняли сбор анамнестических данных, объективное обследование, забор крови для иммунологического тестирования, определения концентрации специфических антител класса IgG к поверхностному S (spike) гликопротеину вируса SARS-CoV-2. На 1, 3 и 5 визитах выполнялся забор крови для оценки уровня активности Т-клеточного иммунитета к SARS-CoV-2, включая панель А для количественной оценки специфически сенсibilизированных Т-лимфоцитов к Spike antigens (поверхностный антиген) и панель В — к нуклеокапсидному антигену (ядерный антиген).

Исследование уровня антител класса IgG к SARS-CoV-2 проводили с помощью набора реактивов Abbott Architect SARS-CoV-2 IgG на анализаторе Abbot Architect i2000R. Оценка Т-клеточного иммунного ответа на вирус SARS-CoV-2 выполняли с помощью тест системы T-Spot.COVID (Oxford Immunotec), включавшую Панель А (COV-A): Spike antigens, и Панель В (COV-B): Nucleocapsid antigens.

Таблица 1

Клиническая характеристика участников в изучаемых группах

Пол	Группа I (n=34)	Группа II (n=23)	Группа III (n=23)	p
Женский, n (%)	18 (52,9)	15 (65,2)	15 (65,2)	0,541
Мужской, n (%)	16 (47,1)	8 (34,8)	8 (34,8)	
Рост, см	176 [165; 180]	169 [164; 176]	172 [168; 176]	0,347
Масса тела, кг	77,5 [66,75; 88,0]	74,0 [69,75; 83,75]	79,5 [69,5; 90,0]	0,755
Индекс массы тела, кг/м ²	25,9 [22,5; 28,4]	26,6 [23,3; 29,3]	26,9 [24,2; 31,3]	0,485
Избыточная масса тела, n (%)	14 (41,2)	10 (43,5)	8 (34,8)	0,820
Ожирение, n (%)	5 (14,7)	5 (21,7)	7 (30,4)	0,362
Курение, n (%)	8 (23,5)	6 (26,1)	2 (8,7)	0,258

Примечание: данные представлены в виде Me [Q25; Q75].

Таблица 2

Сопутствующая патология у лиц в изучаемых группах

Показатель, n (%)	Группа I (n=34)	Группа II (n=23)	Группа III (n=23)	p
Хронический бронхит	3 (8,8)	0 (0,0)	2 (8,7)	0,3409
Бронхиальная астма	2 (5,9)	0 (0,0)	1 (4,3)	0,5099
Гастрит	5 (14,7)	4 (17,4)	3 (13,0)	0,9164
Язвенная болезнь	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	—
Желчекаменная болезнь	1 (2,9)	0 (0,0)	1 (4,3)	0,6253
Гипертоническая болезнь	4 (11,8)	9 (39,1)	6 (26,1)	0,0558
Сахарный диабет 2 типа	1 (2,9%)	0 (0,0)	0 (0,0)	—

Настоящее исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice), протокол одобрен на заседании независимого этического комитета ФГБУ "НМИЦ терапии и профилактической медицины" Минздрава России.

Статистические методы. Статистический анализ результатов исследования выполнен с использованием программных пакетов SPSS Statistica v.26 и MedCalc v. 20.104. Оценка распределения количественных переменных выполнена с помощью критерия Шапиро-Уилка. Предположение о нормальности распределения показателей было отвергнуто во всех случаях. Количественные данные представлялись в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха ([Q25; Q75]). Качественные показатели в виде абсолютных значений и долей — n (%). Сравнение двух несвязанных групп по количественным показателям выполняли с помощью непараметрического критерия U-Манна-Уитни, трех групп — критерия Краскела-Уоллиса. Оценка статистической значимости изменения количественных показателей в динамике для трех периодов выполнена с помощью критерия Фридмана, с последующим попарным сравнением тестом Уилкоксона. Для сопоставления групп по качественным характеристикам использовали критерий χ^2 Пирсона. Изучение характера и силы линейной связи между двумя количественными признаками выполнено с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Силу связи классифицировали в соответствии со шкалой Чеддока. Описание зависимости количественных переменных от исследуемых факторов проводили с помощью метода линейной регрессии. Уровень значимости различий считали достоверным при $p < 0,05$. Контроль уровня ошибки первого рода при выполнении множественных попарных сравнений выполнен с использованием поправки Бонферрони.

Результаты

В исследование включены 200 вакцинированных участников, средний возраст $46,5 \pm 13,9$ лет (минимальный возраст составил 19 лет, максимальный — 81 год), среди которых 99 (49,5%) мужчин и 101 (50,5%) женщина.

Из 200 человек, иммунологическое обследование проводилось у 80 (40%). Из них в группе I — 34 человека, в группе II — 23 человека, в группе III — 23 человека. На момент включения возраст участников группы I составил $44,0 [37,0; 50,0]$ лет, группы II — $49,5 [38,0; 58,0]$ лет, группы III — $45,0 [40,5; 55,0]$ лет ($p = 0,466$). По основным клиническим характеристикам (таблица 1) участники исследуемых групп оказались сопоставимы ($p > 0,05$). Около 40% пациентов имели избыточную массу тела или ожирение. По распространенности сопутствующих заболеваний (таблица 2) изученные группы достоверно не различались ($p > 0,05$).

Среди лиц, включенных в настоящий анализ, в период между 2 и 3 визитами, 2 человека (группа I и III) перенесли острую респираторную инфекцию, однако COVID-19 методом полимеразной цепной реакции верифицирован не был. Непосредственно на момент очередного визита ни у одного из исследуемых явления острой респираторной инфекции не отмечалось.

С целью оценки напряженности гуморального иммунитета изучена динамика уровня IgG к S-гликопептиду вируса SARS-CoV-2 (таблица 3)

Таблица 3

Динамика уровня IgG к рецептор-связывающему домену
поверхностного гликопротеина S (spike) коронавируса SARS-CoV-2 (BAU/ml)

Группы	3 визит	5 визит	6 визит	p
Группа I (n=34)	520 [478; 540]	520 [504,25; 540] (0%)	520 [499; 535] (0%)	0,081
Группа II (n=23)	499 [199,5; 540]	540 [478; 540] (8,2%)	520 [457; 520] (4,2%)*	<0,001
Группа III (n=23)	456 [389; 509,5]	478 [416; 540] (4,8%)	520 [499; 540] (14,0%)	0,965

Примечание: данные представлены в виде Me [Q25; Q75] (относительная динамика %); * — $p_{(5-6 \text{ визит})} < 0,01$.

Таблица 4

Динамика уровня активных Т-клеток на 3 и 5 визитах в исследуемых группах

Группы	3 визит	5 визит	Динамика (%) 3 визит — 5 визит	p
А. Т-клетки, реагирующие на стимуляцию Spike (поверхностным) антигеном				
Группа I (n=34)	11,50 [3,00; 26,75]	11,00 [1,25; 19,00]	-4,35%	0,183
Группа II (n=23)	4,00 [2,50; 7,50]	4,00 [1,00; 6,00]	0,00%	0,795
Группа III (n=23)	5,00 [0,50; 11,50]	1,00 [0,00; 5,50]	-80,00%	0,067
Б. Т-клетки, реагирующие на стимуляцию Nucleocapsid (ядерным) антигеном				
Группа I (n=34)	4,00 [0,00; 10,75]	3,50 [0,00; 9,75]	-12,50%	0,689
Группа II (n=23)	4,00 [1,00; 11,00]	1,00 [0,00; 6,00]	-75,00%	0,664
Группа III (n=23)	10,00 [3,00; 22,50]	1,00 [0,00; 11,50]	-90,00%	0,016

Примечание: данные представлены в виде Me [Q25; Q75].

на 5 и 6 визитах относительно значений, полученных на I этапе ревакцинации (3 визит). У лиц группы II в целом отмечался статистически значимый прирост IgG ($p < 0,01$); при проведении попарных сравнений, участники II группы имели достоверно больший уровень IgG на 5 визите по сравнению с 6 визитом ($p = 0,001$). При анализе распределения показателей уровня IgG и ядерной оценки плотности (kernel density estimate) уровня IgG к S-гликопротеину SARS-CoV-2 (рисунок 1) отмечается относительная стабильность средних показателей на 3, 5 и 6 визитах и сопоставимое распределение значений на 5 и 6 визитах в группах I и II.

Напряженность клеточного иммунитета оценивалась по количеству активных Т-клеток, реагирующих на стимуляцию поверхностным (Панель А) и ядерным (Панель Б) антигеном (таблица 4). Значение ≥ 8 указывает на положительный результат, 5–7 — пограничный, ≤ 4 — на отрицательный результат. Во всех изученных группах отмечается отрицательный тренд уровня активных Т-лимфоцитов. Наибольшее снижение числа активных Т-клеток, реагирующих на стимуляцию Spike Ag SARS-CoV-2, зарегистрировано в группе III (-80,0%), однако статистическая значимость различий достигнута не была ($p = 0,067$). Участники I и II групп продемонстрировали достаточно стабильный результат вышеуказанного показателя на 5 визите, относительно 3 визита.

Аналогичные результаты получены и при исследовании числа активных Т-клеток, реагирующих

на стимуляцию Nucleocapsid Ag SARS-CoV-2: несмотря на более выраженное снижение, для групп I и II изменения показателей оказались статистически незначимыми ($p = 0,689$ и $p = 0,664$, соответственно), тогда как в группе III наблюдалась значимое снижение числа активных Т-лимфоцитов на 90% ($p = 0,016$).

Для оценки связи между показателями клеточного и гуморального иммунитета на 5 визите был проведен корреляционный и последующий регрессионный анализ. Графически взаимная зависимость показателей представлена на рисунке 2. Во всех изученных группах связь между показателями IgG к S-гликопептиду SARS-CoV-2 и количеством активных Т-клеток, реагирующих на стимуляцию поверхностным и ядерным антигеном, оказалась слабой, без статистически значимых различий. Сильные значимые положительные связи установлены между уровнем активных Т-клеток, реагирующих на стимуляцию Spike (поверхностный) Ag SARS-CoV-2, и уровнем активных Т-клеток, реагирующих на стимуляцию Nucleocapsid (ядерный) Ag SARS-CoV-2: для группы I ($\rho = 0,807$; $p < 0,0001$), группы II ($\rho = 0,748$; $p < 0,0001$) и для группы III ($\rho = 0,902$; $p < 0,0001$).

Обсуждение

Изучение напряженности гуморального и клеточного иммунного ответа и его устойчивости в отдаленном периоде ревакцинации против ви-

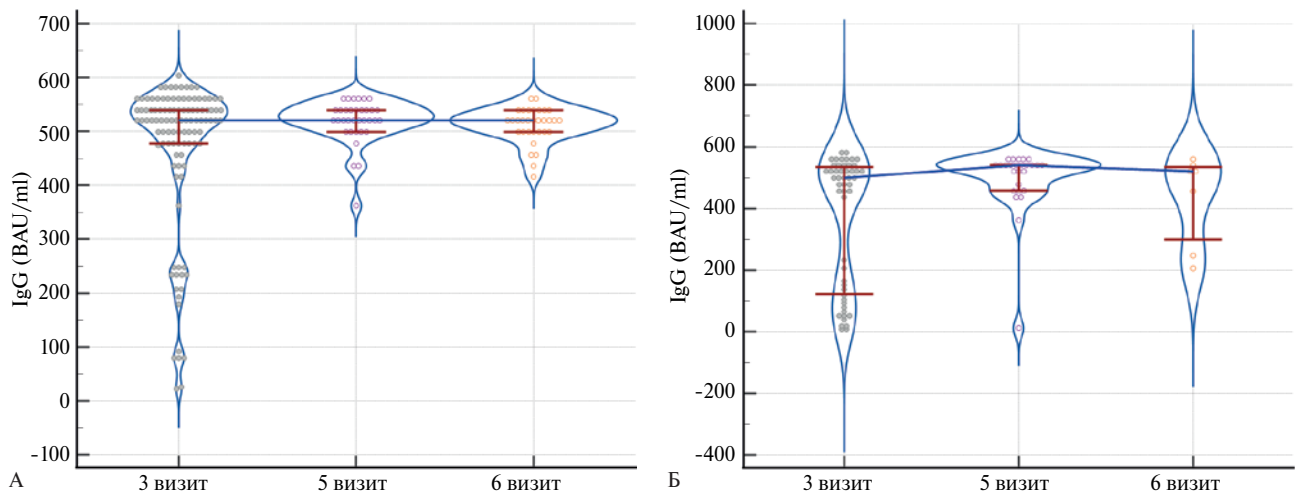


Рис. 1 Диаграмма размаха с ядерной оценкой плотности (kernel density estimate) уровня IgG к S-гликопротеину SARS-CoV-2 на 3, 5 и 6 визитах в группе I (А) и группе II (Б).

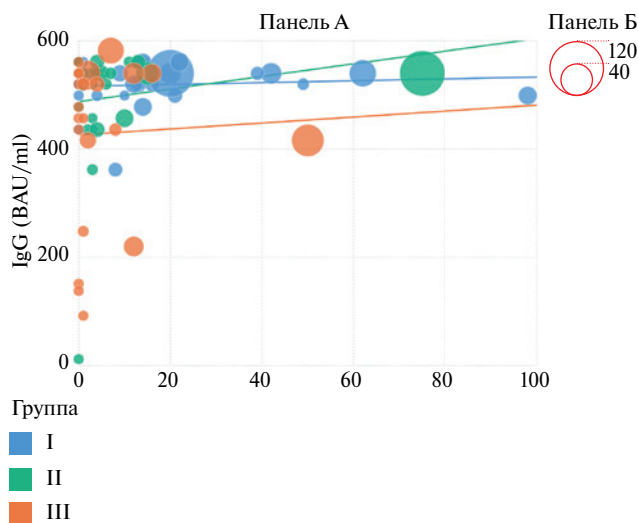


Рис. 2 Диаграмма рассеяния, характеризующая зависимость титра IgG от значения Панели А (активные Т-клетки, реагирующие на стимуляцию Spike (поверхностный) Ag SARS-CoV-2) и значения Панели Б (активные Т-клетки, реагирующие на стимуляцию Nucleocapsid (ядерный) Ag SARS-CoV-2) в изучаемых группах на 5 визите.

Примечание: цветовые метки указывают на принадлежность наблюдения к исследуемой группе, размер пузырька прямо пропорционален значению показателя Панели Б для каждого отдельного наблюдения.

руса SARS-CoV-2, является актуальным вопросом в свете продолжающейся пандемии COVID-19 [12]. В настоящей работе изучали иммунный статус пациентов через 18 и 24 мес. после ревакцинации, проводимой как по гомологичной схеме препаратами Гам-КОВИД-Вак или КовиВак, так и по гетерологичной схеме, включающей комбинацию обоих препаратов.

В ранее опубликованном отчете [13] было продемонстрировано, что максимальный уровень IgG достигается на II этапе ревакцинации у лиц, ис-

пользующих Гам-КОВИД-Вак, а также у тех, кто в первичной вакцинации применял вакцину КовиВак, а в последующем — Гам-КОВИД-Вак. Среди пациентов, вакцинированных Гам-КОВИД-Вак, отмечался более высокий прирост уровня IgG к S-белку вируса SARS-CoV-2. Эти данные коррелируют с результатами других авторов, которые также отмечают увеличение уровня IgG после ревакцинации и указывают на высокую иммуногенность вакцин, разработанных на базе аденовирусного вектора [14]. Эффективность применения мРНК-вакцин также была подтверждена в течение 6 мес. как после первичной вакцинации, так и после ревакцинации [15].

Результаты настоящего исследования указывают, что вне зависимости от применяемой схемы, изменение концентрации IgG в течение 24 мес. во всех трех группах оказалось несущественным, а уровень сформированных антител сохранялся на стабильно высоком уровне. Наряду с этим были получены данные, указывающие на стабильный уровень Т-клеток, реагирующих на стимуляцию Spike Ag SARS-CoV-2 в течение 24 мес. Пациенты III группы отличались значимым негативным трендом для титра Т-клеток, реагирующих на стимуляцию Nucleocapsid (ядерным) антигеном, и к 18 мес. снижение достигало 90%, тогда как наилучшие результаты отмечались в I группе, где средний уровень снижения составил 12,5%. Эти данные могут указывать на формирование комплексного, но менее стойкого клеточного иммунитета на фоне гомологичной ревакцинации препаратами, в основе которых лежит инактивированный штамм SARS-CoV-2.

В целом, исследование подтверждает достаточную продолжительность сформированного гуморального и клеточного иммунитета после ревакцинации против COVID-19 и подчеркивает важность

выбора схемы ревакцинации. Несмотря на значимые результаты работы, важно отметить, что долгосрочные эффекты и степень защиты при применении гомологичных и гетерологичных схем требуют дополнительных исследований, долгосрочного мониторинга, а будущие исследования должны быть направлены на разработку оптимальных стратегий ревакцинации.

Заключение

Применение гомологичной схемы (Гам-КОВИД-Вак на обоих этапах) ревакцинации и гетерологичной схемы (Гам-КОВИД-Вак и КовиВак) продемонстрировало формирование относительно стабильного

уровня как гуморального, так и клеточного иммунитета в течение 18 и 24 мес. после проведения I этапа. Ревакцинация гомологичной схемой (КовиВак на обоих этапах) позволила сформировать устойчивый уровень IgG к S-гликопептиду вируса SARS-CoV-2, однако применение данной схемы характеризовалось значимым снижением количества активных Т-клеток, реагирующих на стимуляцию Spike (поверхностный) Ag и Nucleocapsid (ядерный) Ag SARS-CoV-2 в период наблюдения 18 мес.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках государственного задания № 122013100211-8.

Литература/References

1. Yermalovich MA, Kolodkina VL, Samoilovich EO, et al. Postinfectious and Postvaccinal Humoral Immune Response to SARS-CoV-2 in Adults: Qualitative and Quantitative Assessment. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(3):50-6. (In Russ.) Ермолович М.А., Колодкина В.Л., Самойлович Е.О. и др. Постинфекционный и поствакцинальный гуморальный иммунный ответ при COVID-19 у взрослых: качественная и количественная оценка. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2023;22(3):50-6. doi:10.31631/2073-3046-2023-22-3-50-56.
2. Karpova LS, Komissarov AB, Stolyarov KA, et al. Features of the COVID-19 Epidemic Process in Each of the of the Five Waves of Morbidity in Russia. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(2):23-36. (In Russ.) Карпова Л.С., Комиссаров А.Б., Столяров К.А. и др. Особенности эпидемического процесса COVID-19 в каждую из пяти волн заболеваемости в России. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2023;22(2):23-36. doi:10.31631/2073-3046-2023-22-2-23-36.
3. Isiutina-Fedotkova TS, Zhernov YV, Makarova VV, et al. Hygienic aspects of anti COVID-19 measures. *Health Risk Analysis*. 2023;8:171-83. (In Russ.) Исютина-Федоткова Т.С., Жернов Ю.В., Макарова В.В. и др. Гигиенические аспекты противодействия COVID-19. *Анализ Риска Здоровью*. 2023;8:171-83. doi:10.21668/health.risk/2023.116.
4. Kudlay D, Svistunov A, Satyshev O. COVID-19 Vaccines: An Updated Overview of Different Platforms. *Bioengineering*. 2022;9:1-17. doi:10.3390/bioengineering9110714.
5. Barouch DH. Covid-19 Vaccines — Immunity, Variants, Boosters. *N Engl J Med*. 2022;387:1011-20. doi:10.1056/nejmra2206573.
6. König M, Torgauten HM, Tran TT, et al. Immunogenicity and Safety of a Third SARS-CoV-2 Vaccine Dose in Patients with Multiple Sclerosis and Weak Immune Response after COVID-19 Vaccination. *JAMA Neurol*. 2022;79:307-9. doi:10.1001/jamaneurol.2021.5109.
7. Abdelmoneim SA, Sallam M, Hafez DM, et al. COVID-19 Vaccine Booster Dose Acceptance: Systematic Review and Meta-Analysis. *Trop Med Infect Dis*. 2022;7:46-71. doi:10.3390/tropicalmed7100298.
8. Nechay KO, Andreev AI, Andreev IV, et al. Dynamic assessment of the intensity of the immune response to SARS-CoV-2 infection and immunization against COVID-19 with the vaccine "Sputnik V". *Immunologiya*. 2023;44(2):57-66. (In Russ.) Нечай К.О., Андреев А.И., Андреев И.В. и др. Динамическая оценка напряженности иммунного ответа на SARS-CoV-2-инфекцию и иммунизацию против COVID-19 вакциной "Спутник V". *Иммунология*. 2023;44:157-66. doi:10.33029/0206-4952-2023-44-2-157-166.
9. Feikin DR, Higdon MM, Abu-Raddad LJ, et al. Duration of effectiveness of vaccines against SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease: results of a systematic review and meta-regression. *Lancet*. 2022;399:924-44. doi:10.1016/S0140-6736(22)00152-0.
10. Kai X, Xiao-Yan T, Miao L, et al. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines: A systematic review. *Chinese J Contemp Pediatr*. 2021;23:221-8. doi:10.7499/j.issn.1008-8830.2101133.
11. Liu X, Shaw RH, Stuart ASV, et al. Safety and immunogenicity of heterologous versus homologous prime-boost schedules with an adenoviral vectored and mRNA COVID-19 vaccine (Com-COV): a single-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2021;398:856-69. doi:10.1016/S0140-6736(21)01694-9.
12. Szekely J, Swangphon P, Nanakorn N, et al. Breakthrough SARS-CoV-2 Omicron Variant in Individuals Primed with Heterologous Vaccines Enhances Inhibition Performance of Neutralizing Antibody to BA.2 Parental Lineage. *Vaccines*. 2023;11. doi:10.3390/vaccines11071230.
13. Drapkina OM, Berns SA, Gorshkov AYU, et al. Comparative assessment of the immunogenicity of various revaccination regimens against the SARS-CoV-2. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(12):3483. (In Russ.) Драпкина О.М., Бернс С.А., Горшков А.Ю. и др. Сравнительная оценка иммуногенности различных схем ревакцинации против вируса SARS-CoV-2. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(12):3483. doi:10.15829/1728-8800-2022-3483.
14. Díaz-Dinamarca DA, Díaz P, Barra G, et al. Humoral immunity against SARS-CoV-2 evoked by heterologous vaccination groups using the CoronaVac (Sinovac) and BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) vaccines in Chile. *Front Public Heal*. 2023;11. doi:10.3389/fpubh.2023.1229045.
15. Hariharan S, Israni AK, Danovitch G. Antibody Persistence through 6 Months after the Second Dose of mRNA-1273 Vaccine for Covid-19. *N Engl J Med*. 2022;386:500. doi:10.1056/NEJMX220001.

Раннее развитие ишемической болезни сердца и выраженная гипертриглицеридемия у пациента с моногенной формой сахарного диабета

Михайлина В.И.¹, Мешков А.Н.¹, Киселева А.В.¹, Ершова А.И.¹, Зайченко М.²,
Лубоятникова Е.С.¹, Покровская М.С.¹, Драпкина О.М.¹

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ²ФГАОУ ВО "Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)". Московская область, Долгопрудный, Россия

Введение. Сахарный диабет взрослого типа у молодых людей (maturity-onset diabetes of the young, MODY) — диабет, который представляет группу моногенных заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования. Это редко диагностируемое заболевание, встречающееся с частотой 1 случай на 10 тыс. у взрослых и 1 на 23 тыс. у детей.

Краткое описание. Представлен клинический случай пациента с моногенной формой сахарного диабета (СД) *HNF4A*-MODY, выраженной гипертриглицеридемией, прогрессирующей ишемической болезнью сердца с ранним началом и новым патогенным вариантом в гене *HNF4A* (ENST00000316099.8:c.1145dup).

Обсуждение. Данный клинический случай демонстрирует эффективность 3-компонентной гипогликемической терапии, в т.ч. применения эмпаглитфлозина для лечения моногенного СД. Несмотря на то, что пациент с СД достиг целевого уровня гликированного гемоглобина, сочетание заболевания с другими факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений (артериальная гипертензия, гипертриглицеридемия, ожирение, курение, мужской пол) привело к прогрессированию коронарного и периферического атеросклероза. Учитывая данные проведенного генетического тестирования, стоит рассмотреть возможность возврата к лечению СД препаратами сульфонилмочевины. Также следует подчеркнуть важность соблюдения пациентом строгой гиполипидемической диеты и приема комбинированной гиполипидемической терапии (ро-

зувастатин, фенофибрат и препараты омега-3-полиненасыщенных жирных кислот) с целью достижения целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности <1,4 ммоль/л и триглицеридов <1,7 ммоль/л.

Ключевые слова: *HNF4A*-MODY, сахарный диабет, моногенная форма, генетическое тестирование, гипертриглицеридемия, ишемическая болезнь сердца, комбинированная гиполипидемическая терапия, клинический случай.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 06/10-2023

Рецензия получена 13/10-2023

Принята к публикации 17/10-2023



Для цитирования: Михайлина В.И., Мешков А.Н., Киселева А.В., Ершова А.И., Зайченко М., Лубоятникова Е.С., Покровская М.С., Драпкина О.М. Раннее развитие ишемической болезни сердца и выраженная гипертриглицеридемия у пациента с моногенной формой сахарного диабета. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(10):3768. doi:10.15829/1728-8800-2023-3768. EDN FEZSZA

Premature coronary artery disease and severe hypertriglyceridemia in a patient with monogenic diabetes: a case report

Mikhailina V. I.¹, Meshkov A. N.¹, Kiseleva A. V.¹, Ershova A. I.¹, Zaichenok M.², Luboyatnikova E. S.¹, Pokrovskaya M. S.¹, Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Moscow Institute of Physics and Technology. Moscow region, Dolgoprudny, Russia

Aim. Maturity-onset diabetes of the young (MODY) is a group of monogenic diseases with an autosomal dominant inheritance. This is a rarely diagnosed disease, occurring in 1 of 10 thousand adults and in 1 of 23 thousand children.

Brief description. We present a case report of a patient with a monogenic diabetes *HNF4A*-MODY, severe hypertriglyceridemia, progressive

premature coronary artery disease and a *HNF4A* gene pathogenic variant (ENST00000316099.8:c.1145dup).

Discussion. This case demonstrates the effectiveness of triple hypoglycemic therapy, including empagliflozin for the treatment of monogenic diabetes. Despite the fact that the patient with diabetes reached the target glycated hemoglobin level, the combination of

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: spandex2007@mail.ru

[Михайлина В.И.* — м.н.с. отдела персонализированной диагностики, терапии и профилактики атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, Институт персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0002-5375-7328, Мешков А.Н. — д.м.н., руководитель отдела персонализированной диагностики, терапии и профилактики атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, руководитель Института персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0001-5989-6233, Киселева А.В. — к.б.н., в.н.с., руководитель лаборатории молекулярной генетики Института персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0003-4765-8021, Ершова А.И. — д.м.н., зам. директора по фундаментальной науке, руководитель лаборатории клинической, ORCID: 0000-0001-7989-0760, Зайченко М. — аспирант, ORCID: 0000-0002-2798-9811, Лубоятникова Е.С. — врач кардиолог отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0009-0009-7501-2827, Покровская М.С. — к.б.н., в.н.с., руководитель лаборатории "Банк биологического материала" Института персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0001-6985-7131, Драпкина О.М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

the disease with other cardiovascular risk factors (hypertension, hypertriglyceridemia, obesity, smoking, male sex) led to the progression of coronary and peripheral atherosclerosis. Considering the data of genetic testing, returning to sulfonylurea therapy should be considered. It is important for patient to follow a strict lipid-lowering diet and taking combination lipid-lowering therapy (rosuvastatin, fenofibrate and omega-3 polyunsaturated fatty acids) in order to achieve the target level of low-density lipoprotein cholesterol <1,4 mmol/l and triglycerides <1,7 mmol/l.

Keywords: *HNF4A*-MODY, diabetes, monogenic form, genetic testing, hypertriglyceridemia, coronary artery disease, combination lipid-lowering therapy, case report.

Relationships and Activities: none.

Mikhailina V. I. * ORCID: 0000-0002-5375-7328, Meshkov A. N. ORCID: 0000-0001-5989-6233, Kiseleva A. V. ORCID: 0000-0003-4765-8021,

Ershova A. I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Zaichenoka M. ORCID: 0000-0002-2798-9811, Luboyatnikova E. S. ORCID: 0009-0009-7501-2827, Pokrovskaya M. S. ORCID: 0000-0001-6985-7131, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: spandex2007@mail.ru

Received: 06/10-2023

Revision Received: 13/10-2023

Accepted: 17/10-2023

For citation: Mikhailina V. I., Meshkov A. N., Kiseleva A. V., Ershova A. I., Zaichenoka M., Luboyatnikova E. S., Pokrovskaya M. S., Drapkina O. M. Premature coronary artery disease and severe hypertriglyceridemia in a patient with monogenic diabetes: a case report. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(10):3768. doi:10.15829/1728-8800-2023-3768. EDN FEZSZA

АСБ — атеросклеротическая бляшка, ГТГ — гипертриглицеридемия, ДС — дуплексное сканирование, ИМТ — индекс массы тела, н/к — нижние конечности, ПЖ — поджелудочная железа, СА — сонная(ые) артерия(и), СД — сахарный диабет, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ТГ — триглицериды, ШГР — шкалы генетического риска, ЭхоКГ — эхокардиография, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, MODY — maturity-onset diabetes of the young (сахарный диабет взрослого типа у молодых людей).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Более 90% генетически подтвержденных случаев MODY-диабета связаны с вариантами в генах *GCK*, *HNF1A* и *HNF4A*.

Что добавляют результаты исследования?

- Новый патогенный вариант в гене *HNF4A* был выявлен у пациента с моногенной формой сахарного диабета (*HNF4A*-MODY), выраженной гипертриглицеридемией, прогрессирующей ишемической болезнью сердца.
- Продemonстрирована эффективность трёхкомпонентной гипогликемической терапии, в т.ч. применения эмпаглифлозина для лечения моногенного сахарного диабета.
- Клинический случай показывает важность соблюдения строгой гиполипидемической диеты и приема комбинированной гиполипидемической терапии с целью достижения целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и триглицеридов.

Key messages

What is already known about the subject?

- More than 90% of MODY diabetes cases are associated with variants in the *GCK*, *HNF1A* and *HNF4A* genes.

What might this study add?

- A new pathogenic variant in the *HNF4A* gene was identified in a patient with a monogenic diabetes (*HNF4A*-MODY), severe hypertriglyceridemia, and progressive coronary artery disease.
- The effectiveness of triple hypoglycemic therapy, including empagliflozin, for the treatment of monogenic diabetes has been demonstrated.
- The case report demonstrates the importance of strict lipid-lowering diet and combination lipid-lowering therapy to achieve target levels of low-density lipoprotein cholesterol and triglycerides.

Введение

MODY-диабет — это сокращенное название сахарного диабета (СД) взрослого типа у молодых людей (maturity-onset diabetes of the young, MODY), которое впервые использовали Tattersall RB, et al. (1975) [1]. MODY-диабет представляет группу моногенных заболеваний, с аутосомно-доминантным типом наследования. СД взрослого типа обычно дебютирует в возрасте до 25-30 лет у людей с нормальной массой тела, имеющих при этом родственников с СД 1, 2 или даже 3 ст. линии родства. MODY-диабет — редко диагностируемое заболева-

ние, встречающееся с частотой 1 случай на 10 тыс. у взрослых и 1 на 23 тыс. у детей [2]. Более 90% генетически подтвержденных случаев MODY связаны с вариантами в генах *GCK*, *HNF1A* и *HNF4A*, которые кодируют глюкокиназу, гепатоцитарный ядерный фактор-1-α и гепатоцитарный ядерный фактор-4-α, соответственно [3]. Известно, что *GCK*-MODY не приводит к сердечно-сосудистым осложнениям (ССО). При *HNF1A*-MODY и *HNF4A*-MODY частота возникновения ССО такая же, как при СД, которые находятся в прямой зависимости от контроля пациента за уровнем гликемии [4, 5].

Таблица 1

Динамика показателей липидного спектра, HbA_{1c} и уровня С-пептида на фоне различной гипогликемической и гиполипидемической терапии

Исследуемый параметр	Общий ХС, (ммоль/л)	ТГ, (ммоль/л)	ХС ЛВП, (ммоль/л)	ХС ЛНП, (ммоль/л)	Лп(а), (мг/дл)	HbA _{1c} , (%)	С-пептид, нг/мл
Март 2016г, 40 лет, без терапии		66,3				8,9	
Май 2016г, 40 лет, метформин 1700 мг/сут., гликлазид 60 мг/сут.		1,44		3,3		10	5,24
2018 год, 42 года, метформин 1700 мг/сут., гликлазид 60 мг/сут.	3,0						
Апрель 2022г, 46 лет, метформин 2000 мг/сут., эмпаглифлозин 50 мг/сут., глимеперид 4 мг/сут.		27	0,89			7,4	
Апрель 2022г, 46 лет, метформин 2000 мг/сут., эмпаглифлозин 50 мг/сут., глимеперид 4 мг/сут.		19	0,62	1,32	1,7		
Март 2023, 47 лет, метформин 2000 мг/сут., эмпаглифлозин 25 мг/сут., семаглутид 0,5 мг 1 раз/нед., без ГЛТ	2,4	4,56	0,63			6,7	
Май 2023, 47 лет, метформин 2000 мг/сут., эмпаглифлозин 25 мг/сут., семаглутид 0,5 мг 1 раз/нед., розувастатин 40 мг/сут., фенофибрат 145 мг/сут.	2,9	7,26	0,6			6,9	
Июнь 2023, 47 лет, метформин 2000 мг/сут., эмпаглифлозин 25 мг/сут., семаглутид 0,5 мг 1 раз/нед., розувастатин 40 мг/сут., фенофибрат 145 мг/сут.	2,89	15,8	0,57			7,1	

Примечание: ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, Лп(а) — липопротеин (а), ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

HNF4A-MODY встречается реже, имеет большую вариабельность фенотипических проявлений (от асимптомных носителей мутации до тяжелого течения СД с ССО) и относительно мало описан в литературе, в отличие от *HNF1A*-MODY. В настоящей работе приводится описание клинических симптомов, течения заболевания и эффективности гипогликемической и гиполипидемической терапии у пациента с *HNF1A*-MODY и новым патогенным вариантом в гене *HNF4A*.

Клинический случай

Пациент М, 47 лет, наблюдается в ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России с апреля 2022г, когда впервые обратился к кардиологу с жалобами на дискомфорт за грудиной, возникающий при ходьбе до 400 м; на ощущение онемения в пальцах нижних конечностей.

Из анамнеза известно, что с 2005г (с 30 лет), страдает артериальной гипертензией с максимальным подъемом артериального давления до 200/100 мм рт.ст. Принимает антигипертензивную терапию нерегулярно. В том же в 2005г у пациента был выявлен СД 2 типа. Индекс массы тела (ИМТ) в то время был 24,6 кг/м². В течение 3 мес. пациент принимал метформин 1500 мг с последующей самостоятельной отменой препарата. С 18 лет пациент курит до 20 сигарет/сут., употребляет алко-

голь (вино, крепкие алкогольные напитки) в умеренных количествах. Известно, что пациент дважды перенес острый панкреатит. Семейный анамнез: мать 73 года, СД нет. Отец умер в возрасте 59 лет от туберкулеза легких. Тетя по материнской линии с 23 лет болела СД 1 типа (тип СД установлен клинически). В настоящее время пациент связи с тетей не поддерживает. Две дочери 18 и 23 лет с нормальной массой тела, уровень глюкозы крови находится в референсных пределах.

В мае 2016г, в возрасте 40 лет, пациент обратился к эндокринологу с жалобами на жажду, сухость во рту с последующей госпитализацией в специализированное отделение. При осмотре: рост — 176 см, вес — 100 кг, ИМТ — 32,3 кг/м². При обследовании уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) был 8,9%, С-пептида — 5,24 нг/мл, триглицеридов (ТГ) — 66,3 ммоль/л. Динамика биохимических показателей приведена в таблице 1.

При дуплексном сканировании (ДС) сонных артерий (СА) выявлены атеросклеротические бляшки (АСБ): слева в бифуркации общей СА со стенозом до 25-30%, с переходом на устье внутренней СА со стенозом до 20-25%. Справа в бифуркации общей СА определяется утолщение комплекса интимомедиа до 1,3 мм. При ДС артерий нижних конечностей (н/к) выявлен распространенный стенозирующий атеросклероз магистральных артерий, при эхо-

кардиографии (ЭхоКГ) — уплотнение восходящего отдела аорты и створок аортального клапана. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости были выявлены диффузные изменения печени (стеатоз) и поджелудочной железы (ПЖ). Пациенту назначена терапия: метформин 1700 мг/сут., гликлазид 60 мг/сут.

На момент обращения в "НМИЦ ТПМ" в апреле 2022г: ИМТ — 30 кг/м², соответствующий ожирению 1 ст. Пациент ведет малоподвижный образ жизни. При самоконтроле гликемии натощак уровень глюкозы составлял 7–13 ммоль/л. В качестве сахароснижающей терапии пациент принимал метформин 2000 мг/сут., эмпаглифлозин 50 мг/сут., глимеперид 4 мг/сут. По данным биохимического анализа крови: уровень ТГ — 27–19 ммоль/л (в динамике), липопротеина (а) — 1,7 мг/дл. При ДС СА отмечается умеренное прогрессирование имеющегося атеросклероза (максимальный стеноз во внутренней СА до 40%), в т.ч. появление новых АСБ. При стресс-ЭхоКГ признаков скрытой коронарной недостаточности не выявлено, при мультиспиральной компьютерной томографии органов брюшной полости — аорта и подвздошные артерии с кальцинированными АСБ в стенках, изменений в ПЖ не обнаружено, при ДС артерий н/к — множественные АСБ со стенозом бедренных артерий, максимально до 30–40%. Пациент был проконсультирован эндокринологом "НМИЦ ТПМ": рекомендована диета с ограничением простых углеводов, обогащенная растительной клетчаткой; регулярные аэробные физические нагрузки, целевой уровень HbA_{1c} <7%, назначен метформин 2000 мг/сут., эмпаглифлозин 25 мг/сут., семаглутид 0,5 мг 1 раз/нед. Учитывая наличие прогрессирующего мультифокального атеросклероза, назначен розувастатин 20 мг/сут.

В марте 2023г пациент был вновь госпитализирован в "НМИЦ ТПМ" в связи с возникновением эпизодов клиники стенокардии II функционального класса и повышения артериального давления до 170/110 мм рт.ст., при обследовании в кардиологическом отделении: ИМТ — 39,2 кг/м², HbA_{1c} — 6,7%, ТГ — 4,56 ммоль/л. Назначенные ранее статины не принимал. При ДС СА — без отрицательной динамики по сравнению с данными обследования 2022г. Учитывая положительную пробу стресс-ЭхоКГ, была проведена коронароангиография: в передней межжелудочковой ветви — в среднем сегменте стеноз 90%, заднебоковая артерия — стеноз в проксимальном отделе 80%, правая коронарная артерия — в проксимальном сегменте окклюзия. При ДС — признаки выраженного облитерирующего атеросклероза н/к, стеноз бедренных артерий максимально до 40–45%.

Учитывая ранний дебют СД, отягощенный семейный анамнез, отсутствие инсулинотерапии, была рассчитана вероятность наличия у пациента

MODY-диабета в "калькуляторе MODY"¹. Вероятность наличия HNF4A-MODY составила 4,6%. Для более точного диагноза была рекомендована молекулярно-генетическая диагностика. Для выполнения генетического исследования был проведен забор крови для хранения в биобанке "НМИЦ ТПМ" [6]. Исследование одобрено Независимым этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России. Пациент дал письменное информированное согласие. При выписке пациенту рекомендован прием розувастатина 40 мг/сут. и фенофибрат 145 мг/сут., гипогликемическая терапия без изменений, а также антигипертензивная, антиангинальная и антиагрегантная терапия. В мае 2023г проведено плановое стентирование передней межжелудочковой ветви. В анализах крови: ТГ — 7,26 ммоль/л, HbA_{1c} — 6,9%. В июне 2023г попытка реканализации хронического окклюзированного сегмента (правой коронарной артерии) не увенчалась успехом. Ранее подобранная 3-компонентная гипогликемическая терапия была достаточно эффективна: уровень HbA_{1c} составлял 7,1%. На фоне приема розувастатина в рекомендуемой дозе и фенофибрат уровень ТГ оставался высоким — 15,8 ммоль/л. При осмотре: пациент похудел, ИМТ составил 28,4 кг/м². Эндокринологом было скорректировано лечение: добавлен лираглутид (саксенда) подкожно — 1,2 мг/сут. Также пациент был консультирован липидологом центра: к терапии добавлены омега-3-полиненасыщенных жирных кислот этиловые эфиры (омакор) 2000 мг/сут., рекомендована модификация образа жизни, а именно отказ от курения, увеличение аэробных физических нагрузок, гиполипидемическая диета.

Генетический анализ был выполнен методом секвенирования следующего поколения (Next Generation Sequencing) на секвенаторе NextSeq 550 (Illumina, США) с использованием таргетной панели, включавшей белок-кодирующие регионы 217 генов и 18489 вариантов, входящих в различные шкалы генетического риска (ШГР) хронических неинфекционных заболеваний. Патогенность выявленных вариантов оценивалась на основании российских рекомендаций для интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования [7], а также рекомендаций Американского колледжа медицинской генетики и геномики (ACMG, American College of Medical Genetics and Genomics) 2015 [8]. Кроме того, учитывались базы данных OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man)², gnomAD (v2.1.1) [9], ClinVar

¹ Mody Calculator. <https://www.diabetesgenes.org/exeter-diabetes-app/ModyCalculator> (5 October 2023).

² Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD). <https://omim.org> (5 October 2023).

(2021/01/10) [10], dbSNP [11], HGMD (Human Gene Mutation Database) [12], LOVD (Leiden Open Variation Database) v.3.0³. В связи с ранним развитием и тяжелым течением СД пациенту была проведена генетическая диагностика на наличие моногенных форм СД (гены *GCK*, *HNF1A*, *HNF4A*) [13]. Учитывая наличие выраженной гипертриглицеридемии (ГТГ) [14], мы провели генетическую диагностику на наличие патогенных или вероятно-патогенных вариантов в генах *LPL* (липопротеинлипаза), *APOC2* (аполипопротеин C2), *APOA5* (аполипопротеин A5), *LMF1* (фактор созревания липазы 1), *GPIHBP1* (гликозилфосфатидилинозитол, заякоренный белок 1, связывающий липопротеины высокой плотности) и *GPD1* (глицерин-3-фосфатдегидрогеназа 1), и ответственных за развитие моногенных синдромов с повышением уровня ТГ, вариантов в гене *APOE* (аполипопротеин E), ответственных за развитие гиперлипидемии III типа [15]. Для исключения полигенной ГТГ рассчитали взвешенную ШГР40, включающую 40 вариантов с использованием b-коэффициентов из оригинальной работы [16], и сравнили с распределением значения ШГР40, полученного для популяционной выборки исследования ЭССЕ-Иваново (n=1883) [17].

У пациента был выявлен новый патогенный вариант в гене *HNF4A* ENST00000316099.8:c.1145dup (G R C h 3 8 . p 1 4 : : c h r 2 0 : g . 4 4 2 8 3 5 0 d u p , ENSP00000312987.3:p.Pro383ThrfsTer37). Патогенных или вероятно-патогенных вариантов в других генах, связанных с моногенными формами СД, и в генах, связанных с моногенными формами выраженной ГТГ, выявлено не было. Данных за наличие полигенной ГТГ также получено не было.

Обсуждение

При *HNF4A*-MODY наблюдается прогрессирующее снижение работы β -клеток ПЖ. *HNF4* — ядерный фактор транскрипции, экспрессируемый в различных органах человека: печени, ПЖ, кишечнике и почках [18]. Он регулирует экспрессию генов печени, отвечающих за транспорт липидов и обмен глюкозы. Варианты в гене *HNF4A* являются причиной развития *HNF4A*-диабета (MODY1).

Для лечения *HNF4A*-MODY препаратом выбора являются производные сульфонилмочевины. В зависимости от возраста начала терапии, эффек-

тивность такого лечения становится низкой по прошествии в среднем пяти лет. Также описаны эпизоды гипогликемии, как нежелательный эффект данного лечения. В процессе прогрессирования заболевания может потребоваться инсулинотерапия [19]. Положительный эффект при применении эмпаглифлозина также описан в литературе [20]. В настоящее время требуется проведение больших клинических исследований для выработки единых принципов лечения пациентов с MODY-диабетом, с одной стороны, и формирования персонализированного подхода в зависимости от клинического течения данного заболевания, с другой.

Учитывая полученные данные генетического тестирования, стоит рассмотреть возможность, возврата к лечению СД препаратами сульфонилмочевины. Представленный клинический случай демонстрирует эффективность применяемой 3-компонентной гипогликемической терапии, в т.ч. применении эмпаглифлозина. Несмотря на то, что пациент с СД достигает целевого уровня HbA_{1c}, сочетание с другими факторами риска развития ССО (артериальная гипертензия, ГТГ, ожирение, курение, мужской пол) привело к прогрессированию коронарного и периферического атеросклероза. Поэтому стоит подчеркнуть важность соблюдения пациентом строгой гипогликемической диеты и приема комбинированной гипогликемической терапии (розувастатин, фенофибрат и препараты омега-3-полиненасыщенных жирных кислот) с целью достижения целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности <1,4 ммоль/л и ТГ <1,7 ммоль/л [21].

Заключение

Случай представляет интерес сочетанием моногенной формы СД *HNF4A*-MODY с выраженной ГТГ, прогрессирующей ишемической болезнью сердца с ранним началом и выявленным новым патогенным вариантом в гене *HNF4A*. Кроме того, продемонстрирована эффективность применяемой 3-компонентной гипогликемической терапии, в т.ч. применении эмпаглифлозина для лечения моногенного СД.

Информированное согласие. От пациента получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая (дата подписания 05.04.2022г).

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

3 Leiden Open Variation Database. <https://www.lovd.nl> (5 October 2023).

Литература/References

1. Tattersall RB, Fajans SS. A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people. *Diabetes*. 1975;24(1):44-53. doi:10.2337/diab.24.1.44.
2. Kant R, Davis A, Verma V. Maturity-Onset Diabetes of the Young: Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician*. 2022;105(2):162-67.
3. Tosur M, Philipson LH. Precision diabetes: Lessons learned from maturity-onset diabetes of the young (MODY). *J Diabetes Investig*. 2022;13(9):1465-71. doi:10.1111/jdi.13860.
4. Kopylova OV, Ershova AI, Pokrovskaya MS, et al. Population-nosological research biobank of the National Medical Research

- Center for Therapy and Preventive Medicine: analysis of biosamples, principles of collecting and storing information. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(8):3119. (In Russ.) Копылова О.В., Ершова А.И., Покровская М.С. и др. Популяционно-нозологический исследовательский биобанк "НМИЦ ТПМ": анализ коллекций биообразцов, принципы сбора и хранения информации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(8):3119. doi:10.15829/1728-8800-2021-3119.
5. Broome DT, Pantalone KM, Kashyap SR, et al. Approach to the Patient with MODY-Monogenic Diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2021;106(1):237-50. doi:10.1210/clinem/dgaa710.
6. Isomaa B, Henricsson M, Lehto M, et al. Chronic diabetic complications in patients with MODY3 diabetes. Diabetologia. 1998;41(4):467-73. doi:10.1007/s001250050931.
7. Ryzhkova OP, Kardymon OL, Prohorchuk EB, et al. Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants (update 2018, v2). Medical Genetics. 2019;18(2):3-23. (In Russ.) Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б. и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). Медицинская генетика. 2019;18(2):3-23. doi:10.25557/2073-7998.2019.02.3-23.
8. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med. 2015;17(5):405-24. doi:10.1038/gim.2015.30.
9. Karczewski KJ, Francioli LC, Tiao G, et al. The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans. Nature. 2020;581:434-43. doi:10.1038/s41586-020-2308-7.
10. Landrum MJ, Lee JM, Benson M, et al. Clinvar: public archive of interpretations of clinically relevant variants. Nucleic Acids Res. 2016; 44(D1):D862-8. doi:10.1093/nar/gkv1222.
11. Sherry ST, Ward MH, Kholodov M, et al. dbSNP: the NCBI database of genetic variation. Nucleic Acids Res. 2001;29:308-11. doi:10.1093/nar/29.1.308.
12. Stenson PD, Ball EV, Mort M, et al. Human Gene Mutation Database (HGMD): 2003 update. Hum Mutat. 2003;21(6):577-81. doi:10.1002/humu.10212.
13. Kurilova OV, Kiseleva AV, Meshkov AN, et al. Scales for assessing the genetic risk of developing type 2 diabetes mellitus. Profilakticheskaya Meditsina. 2021;24(12):115-22. (In Russ.) Курилова О.В., Киселева А.В., Мешков А.Н. и др. Шкалы для оценки генетического риска развития сахарного диабета 2-го типа. Профилактическая медицина. 2021;24(12):115-22. doi:10.17116/profmed202124121115.
14. Chepetova TV, Meshkov AN. Hypertriglyceridemia: etiology, pathogenesis, diagnostics. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2006;5(5):94-100. (In Russ.) Чепетова Т.В., Мешков А.Н. Гипертриглицеридемия: этиология, патогенез, диагностика. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006;5(5):94-100.
15. Global Lipids Genetics Consortium. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. Nat Genet. 2013;45(11):1274-83. doi:10.1038/ng.2797.
16. Meshkov AN, Kiseleva AV, Kononov GA, et al. Clinical manifestations and effectiveness of lipid-lowering therapy in a patient with severe hypertriglyceridemia and new likely pathogenic variants of the LPL:p.[(Asp202Asn)];[(Tyr233Cys)]. The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2022;4(49):62-7. (In Russ.) Мешков А.Н., Киселева А.В., Коновалов Г.А. и др. Клинические проявления и эффективность гиполипидемической терапии у пациентки с выраженной гипертриглицеридемией и новыми вероятно-патогенными вариантами в гене LPL:p.[(Asp202Asn)];[(Tyr233Cys)]. Атеросклероз и дислипидемии. 2022;4(49):62-7. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2022.04.0007.
17. Ramensky VE, Ershova AI, Zaichenok M, et al. Targeted Sequencing of 242 Clinically Important Genes in the Russian Population from the Ivanovo Region. Front Genet. 2021;12: 709419. doi:10.3389/fgene.2021.709419.
18. Drewes T, Senkel S, Holewa B, et al. Human hepatocyte nuclear factor 4 isoforms are encoded by distinct and differentially expressed genes. Mol Cell Biol. 1996;16(3):925-31. doi:10.1128/MCB.16.3.925.
19. Fajans SS, Brown MB. Administration of sulfonylureas can increase glucose-induced insulin secretion for decades in patients with maturity-onset diabetes of the young. Diabetes Care. 1993;16(9):1254-61. doi:10.2337/diacare.16.9.1254.
20. Suzuki S, Kokumai T, Furuya A, et al. SGLT2i as a Useful Adjunctive Medication for HNF4A-MODY. Diabetes Care. 2023; 46(3):e74-5. doi:10.2337/dc22-1573.
21. Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(5):5471. (In Russ.) Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5471. doi:10.15829/1560-4071-2023-5471.

Проблемы, связанные с лекарственными препаратами. Классификация. Способы предупреждения

Марцевич С. Ю.

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

В статье делается попытка раскрыть основные составляющие термина "Проблемы, связанные с лекарственными препаратами" (ПСЛ) — "Drug related problems", и роль отдельных его компонентов. ПСЛ могут возникать на всех этапах лечебного процесса и могут быть результатом как неверных действий врача в выборе лекарственного препарата, его дозы, показаний и противопоказаний к его применению, так и ошибок взаимодействия между разными врачами. Значительную роль в ПСЛ могут играть ошибки в организации лечебного процесса. Определенную роль может играть и сам больной — за счет недостаточной приверженности к назначенному лечению и недостаточных знаний о своем заболевании и назначенных ему лекарственных препаратов.

Ключевые слова: проблемы, связанные с лекарственными препаратами, нерациональное назначение лекарственных препаратов, ошибки назначения лекарственных препаратов.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 12/10-2023

Рецензия получена 16/10-2023

Принята к публикации 17/10-2023



Для цитирования: Марцевич С. Ю. Проблемы, связанные с лекарственными препаратами. Классификация. Способы предупреждения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(10):3777. doi:10.15829/1728-8800-2023-3777. EDN FTYNKO

Drug related problems. Classification. Prevention methods

Martsevich S. Yu.

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

The article describes the term "Drug related problems" and the role of its individual components. DRPs can occur at all treatment stages and can be the result of both doctor mistakes in choosing a drug and its dose, indications and contraindications, and inadequate interaction between different doctors. Treatment management errors can play a significant role in DRPs. The patient himself can play a certain role due to insufficient therapy adherence, knowledge about disease, and the medications prescribed to him.

Keywords: drug related problems, irrational drug prescription, drug prescription errors.

Martsevich S. Yu. ORCID: 0000-0002-7717-4362.

Corresponding author:

sergeymartsevich@mail.ru

Received: 12/10-2023

Revision Received: 16/10-2023

Accepted: 17/10-2023

For citation: Martsevich S. Yu. Drug related problems. Classification. Prevention methods. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023; 22(10):3777. doi:10.15829/1728-8800-2023-3777. EDN FTYNKO

Relationships and Activities: none.

АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛП — лекарственный препарат, ПРОФИЛЬ — Регистр специализированного кардиологического подразделения научно-исследовательского центра, ПРОФИЛЬ-ИМ — Проспективный амбулаторный регистр больных, перенесших острый инфаркт миокарда, ПСЛ — проблемы, связанные с лекарственным препаратом, PCNE — Pharmaceutical Care Network Europe (Сеть фармацевтической помощи Европы).

Введение

История медицины в значительной степени является историей создания и применения лекарственных препаратов (ЛП). Долгое время от ЛП требовали лишь наличия клинического эффекта, который непросто было доказать; безопасность

принималась во внимание далеко не всегда. Лишь в начале XIX века, когда достаточно активно стали проводиться клинические исследования, стало очевидным, что многие широко использовавшиеся ЛП обладают серьезными побочными действиями [1]. Например, выяснилось, что препараты ртути, ак-

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: sergeymartsevich@mail.ru

[Марцевич С. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0002-7717-4362].

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- О проблемах, связанных с лекарственными препаратами (ПСЛ), в отечественной литературе пишут очень мало.
- Нет единой классификации ПСЛ. Российские исследования по этой проблеме крайне малочисленны.

Что добавляют результаты исследования?

- Приведена подробная классификация ПСЛ.
- Выделены ПСЛ, связанные с действием врача, и ПСЛ, связанные с организацией работы медицинского персонала.
- Упомянуты собственные исследования, описывающие различные виды ПСЛ.

Key messages

What is already known about the subject?

- Very little is written about drug related problems (DRPs) in the Russian literature.
- There is no uniform classification of DRPs. Russian studies on this problem are extremely scarce.

What might this study add?

- A detailed classification of DRPs is provided.
- DRPs associated with the doctor actions and the organization of medical staff work was identified.
- Own research describing various types of DRPs is mentioned.

тивно использовавшиеся для лечения ряда заболеваний, обладают тяжелыми, иногда смертельными побочными эффектами [2]. Последовавший вслед за этим целый ряд "лекарственных трагедий" (Sulfadisastr, талидомидовая трагедия и др.) сделали очевидным тот факт, что пользу от ЛП всегда надо соотносить с потенциальным вредом, который оно может оказывать.

Во второй половине XX века стал очевиден и другой факт: даже при применении качественных лекарств с доказанным положительным действием могут возникать серьезные проблемы вследствие их неправильного назначения, не учета особенностей болезни, административных причин и пр.

Определение проблемы

Термин "Проблемы, связанные с лекарственными препаратами" (ПСЛ) (drug-related problems) был предложен в 1980г К Ghose при анализе причин поступления пациентов в одну из многопрофильных клиник. Автор заключил, что 8,8% всех госпитализаций были связаны с теми или иными нежелательными действиями ЛП [3]. В более позднем когортном проспективном исследовании было показано, что из 12 793 внеплановых госпитализаций 5,6% были связаны с ПСЛ, причем почти половина из последних была потенциально предотвратима [4]. Для обозначения данной проблемы использовали и другие термины, например, неудача фармакотерапии (pharmacotherapy failure) [5], однако этот термин подразумевает более узкое понимание проблемы. ПСЛ, по мнению F van Mil, являются неотъемлемой частью всей фармацевтической помощи [6] и не ограничиваются только пациентом. Этот автор считает, что ПСЛ возникают не только при назначении, но и при распределении или непосредственном приеме назначенных лекарств.

Классификация

На сегодняшний день существует более десятка классификаций ПСЛ. Сеть фармацевтической помощи Европы — Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE) в январе 1999г предложила свою детализированную классификацию ПСЛ, которая в настоящее время употребляется чаще всего [7]. Она регулярно обновляется, последняя версия датируется 2020г. Классификация PCNE построена по типу международной классификации болезней. Каждой проблеме присваивается определенный код, который, как считают многие, должен обязательно документироваться в процессе лечения больного.

ПСЛ классифицируются также в зависимости от наличия реальных клинических проявлений. В большинстве исследований по изучению ПСЛ оценивают их как потенциально возможные. Вместе с тем в некоторых классификациях выделяются ПСЛ, реально проявившиеся какими-либо неблагоприятными клиническими последствиями [6]. PCNE создана специальная короткая регистрационная форма, которая должна заполняться в каждом случае ПСЛ.

Считается, что у госпитализированных больных ПСЛ могут возникать в течение всего процесса оказания медицинской помощи: во время выписки лекарств, их распределении, хранении, приеме. Некоторые исследователи считают, что нераспознанные и неразрешенные ПСЛ вносят существенный вклад в показатели заболеваемости и смертности [8]. В настоящее время большинство авторов выделяют следующие виды ПСЛ [9-11].

ПСЛ, обусловленные внешними причинами (extrinsic)

Под эти видом ПСЛ понимают проблемы, напрямую не связанные с деятельностью участников лечебного процесса и далеко не всегда предска-

емые. Это, в первую очередь, побочные действия, вызываемые ЛП, но не все, а относящиеся к так называемому типу В (непредсказуемые). Тем не менее, своевременное выявление таких побочных действий может предотвратить серьезные ПСЛ [12].

ПСЛ, обусловленные внутренними причинами (intrinsic)

Внутренние ПСЛ в той или иной степени связаны с различными нарушениями в работе медицинского персонала. Эти проблемы в определенной степени перекликаются с медикаментозными ошибками, причем четкой грани между внутренними ПСЛ и медикаментозными ошибками не существует (см. ниже).

ПСЛ, обусловленные действием врача. Ошибки назначения

ПСЛ, связанные с врачом, включают довольно большой список неправильных действий врача, которые часто приводят к так называемому нерациональному назначению ЛП (inappropriate prescribing). Подробное описание критериев нерационального назначения ЛП выходит за рамки настоящей публикации.

В целом ПСЛ, связанные с врачом, включают неверный выбор препарата, назначение препарата в неверной дозе, назначение непоказанного или противопоказанного препарата, назначение нерациональных и опасных комбинаций препаратов, дублирование ЛП [13].

В одном исследовании делали попытку выявить основные характеристики врачей, наиболее склонных к нерациональным назначениям ЛП [14]. Факторами, ассоциированными с нерациональными назначениями ЛП, оказались пол, возраст, степень профессиональной подготовленности, локализация и объем их лечебной практики. Считается, что учет этих факторов поможет снизить общее число ПСЛ.

Неверный выбор ЛП

Проблема адекватного выбора ЛП является краеугольным камнем доказательной медицины [15]. Считается, что неверный выбор ЛП — наиболее частый вид ПСЛ, он нередко приводит к неэффективному лечению, требует назначения дополнительных ЛП и т.д. Тем не менее, отсутствие четких единообразных критериев адекватности выбора ЛП делает объективную оценку этого показателя весьма затруднительной.

Неслучайно в разных исследованиях приводятся разные цифры частоты неверного выбора ЛП. Так, Abdela OA, et al. пришли к выводу, что неверный выбор ЛП составляет 46,6% от всех ПСЛ у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) [16]. Исследования, проведенные в Испании и Вьетнаме, показали, что частота неправильного выбора ЛП у больных ИБС составляла 19,4 и 3,5%, соответственно [17, 18].

Проблемы выбора ЛП может стоять на уровне выбора класса препаратов, конкретных представителей класса, лекарственных форм. По данным регистра ПРОФИЛЬ-ИМ (Перспективный амбулаторный регистр больных, перенесших острый инфаркт миокарда), у больных, перенесших острый инфаркт миокарда, в 36,9% случаев был неправильно выбран ЛП из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента/антагонистов рецепторов ангиотензина [19]. Еще хуже обстояло дело с выбором β-адреноблокатора: большинству больных был назначен бисопролол, который не имеет официально зарегистрированного показания "перенесенный инфаркт миокарда". Объясняется это тем, что с бисопрололом не было проведено ни одного исследования у больных, перенесших острый инфаркт миокарда. Столь высокая популярность бисопролола, по-видимому, объясняется некорректной промоционной компанией производящих его фармацевтических фирм. Неадекватный выбор препарата у больных ИБС был отмечен и в ряде других исследований.

Неверный выбор дозы ЛП

По данным многоцентрового исследования, выполненного в нескольких клиниках Эфиопии, неверный выбор дозы препарата (слишком маленькой или слишком большой) составил 28,4% от всех ПСЛ, связанных с врачами [8]. Соответственно, этот факт может иметь следствием либо неэффективное лечение, либо развитие побочных действий ЛП. В исследовании Saldanha V, et al. [20] проблемы с назначением адекватной дозы ЛП отмечались у 18,3% больных.

Многочисленно предпринимались попытки разработать системы электронных подсказок для врача с целью минимизировать риск назначения ошибочной дозы ЛП [12].

Неназначение показанных ЛП

Единственные из критериев нерационального назначения ЛП (STOPP/START критерии) регламентируют не только список лекарств, прием которых должен быть прекращен, но и список лекарств, которые должны быть назначены, если имеются прямые показания к их использованию. В исследовании, проведенном в Нидерландах, было показано, что среди больных ИБС, перенесших инфаркт миокарда, 21,2% больных не получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, необходимость назначения которых диктуется всеми современными клиническими рекомендациями [21].

Назначение противопоказанных ЛП

К сожалению, наличие противопоказаний далеко не всегда останавливает врачей от назначения ЛП, которые не должны быть назначены конкретному больному. Еще в 90-х гг XX века в исследовании у 416 пожилых больных, поступивших в университетскую клинику, было показано, что поло-

вина всех зарегистрированных побочных действий была связана с назначением противопоказанных лекарств или лекарств, непоказанных в данной конкретной ситуации [22].

Ситуация мало меняется в последнее время. По данным электронной базы данных в Великобритании, часть женщин с артериальной гипертензией (АГ) при возникновении беременности продолжают принимать абсолютно противопоказанные в этой ситуации ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина [23].

Среди больных с хроническими заболеваниями почек в период 2013–2017 гг и существенно повышенным уровнем креатинина значительная часть получала нефротоксические препараты [24].

Анализ результатов двух амбулаторных регистров — РЕКВАЗА (Регистр кардиоваскулярных заболеваний) и ПРОФИЛЬ (Регистр специализированного кардиологического подразделения научно-исследовательского центра), показал, что наличие хронических обструктивных заболеваний легких, являющихся относительным противопоказанием к назначению β -адреноблокаторов, как правило, не препятствовало их назначению при сердечно-сосудистых заболеваниях [25]. Вместе с тем, в этих же регистрах было показано, что ряд больных, имевших прямые показания к назначению β -адреноблокаторов, не получал их.

О назначении противопоказанных комбинаций ЛП будет сказано в соответствующем разделе.

Дублирование ЛП

Периодически приходится сталкиваться с одновременным назначением близких по действию препаратов или препаратов одного класса. В ретроспективном исследовании, проведенном в Германии в 2018–2019 гг в отделении неотложной помощи, 10,9% больных получали потенциально дублирующие друг друга ЛП, в основном из группы анальгетиков [26]. По данным амбулаторно-поликлинического регистра ПРОФИЛЬ в последнее время зарегистрированы случаи одновременно назначения двух β -адреноблокаторов (соталола и бисопролола), что может представлять серьезную опасность для больного (неопубликованные данные). Такое дублирование может быть следствием как несогласованности действия разных врачей, так и незнанием того или иного врача с данными клинической фармакологии.

Недостижение адекватного результата лечения

Несмотря на то, что большинство клиницистов знакомы с современными клиническими рекомендациями, которые, как правило, достаточно четко определяют цели терапии, достигаются эти цели далеко не всегда. Хорошим примером может служить достижение целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности у больных с очень высоким сердечно-сосудистым риском. По данным

целого ряда наблюдательных исследований, эти уровни достигаются лишь у небольшой части больных. По данным амбулаторного проспективного регистра ПРОФИЛЬ, у больных, наблюдающихся в территориальных поликлиниках, имевших очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, частота достижения целевых цифр холестерина липопротеинов низкой плотности (на момент проведения исследования он составлял 1,8 ммоль/л) составляла всего 11,3% [27].

Аналогичная ситуация наблюдается с достижением целевых цифр артериального давления у больных АГ и целевого уровня гликированного гемоглобина у больных сахарным диабетом. В одномомментном исследовании у амбулаторных больных с АГ, проводившемся в 2019 г, было показано, что у 57% больных лечение было неэффективным или вызывало побочные эффекты [28].

В проспективном когортном исследовании у больных сахарным диабетом 2 типа было показано, что гипергликемия наблюдалась у 27,2% больных, а гипогликемия — у 12,3% больных [29].

В рамках регистра ПРОФИЛЬ-ИМ было отмечено, что многие больные, страдающие приступами стенокардии, не получают адекватной терапии антиангинальными препаратами, которая могла бы значительно улучшить их клиническое состояние [30].

Назначение неблагоприятно взаимодействующих ЛП

Существует достаточно обширный список неблагоприятных лекарственных взаимодействий (в основном фармакокинетического и фармакодинамического механизма), который составлен по результатам экспериментальных исследований и исследований *"in vitro"*. Однако далеко не все эти взаимодействия имеют клиническую значимость. В ряде критериев нерационального назначения лекарств содержатся сведения о потенциально нерациональных лекарственных комбинациях, однако данные этих критериев далеко не всегда совпадают между собой.

Отдельного понятия как "опасные комбинации ЛП" не существует. Тем не менее, существуют комбинации ЛП, при совместном применении которых риск тяжелых клинических осложнений особенно высок.

Особую опасность может иметь сочетание ЛП, способных увеличивать интервал QT и увеличивать за счет этого риск смертельно опасных аритмий. К таким ЛП относятся ряд антиаритмиков, антибиотиков, антидепрессантов. Создание списка таких ЛП может существенно снизить число больных с ПСЛ [31].

Ошибки интерпретации (назначений врача) (transcription errors)

Эти ошибки включают ошибки в выполнении назначенного больному врачом лечения: назначе-

ние ЛП не тому больному, которому оно было назначено, выдача больному ЛП в неправильной дозе или неправильной лекарственной форме, назначение не в то время, в которое назначил врач и пр. [32]. Специальных исследований, посвященных частоте и клинической значимости этой проблемы, нами не найдено.

Ошибки распределения (dispensing errors)

Это ошибки, связанные с теми или иными нарушениями в работе фармацевта. Очевидно, что такие ошибки могут иметь самые печальные последствия, однако специальных исследований, посвященных распространенности и значимости этой проблемы, в доступной литературе найти не удалось. Уже достаточно давно были разработаны системы автоматического распределения лекарств, которые могут значительно снизить значимость этой проблемы [33].

Ошибки взаимодействия (across settings)

Под этими ошибками имеют ввиду нарушение взаимодействия в лекарственных назначениях между врачами разных специальностей, между разными медицинскими подразделениями, а также между клиникой и поликлиникой. К сожалению, ошибки такого рода нередко имеют место. В регистре ПРОФИЛЬ-ИМ было показано, что при обращении в поликлинику частота назначения основных групп препаратов снизилась, это, в первую очередь, касалось ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента/антагонистов рецепторов ангиотензина, причем более чем в 12,5% случаев значимых причин (выявленные нежелательные явления или нежелательные взаимодействия) неназначения этих ЛП зарегистрировано не было [19].

ПСЛ, связанные с больным

Эта проблема в первую очередь связана с приверженностью больного к назначенному врачом лечению. Больной может изначально согласиться на предложенное лечение (потенциальная приверженность), но затем, по тем или иным причинам, отказаться от него (фактическая приверженность). В дальнейшем, при продолжении лечения, приверженность может колебаться по самым различным причинам, поэтому выделяют различные фазы приверженности [34].

Национальным обществом доказательной фармакотерапии (НОДФ) была предложена специальная шкала, согласно которой выделяют частичную приверженность (какие-либо изменения пациентом врачебных рекомендаций в отношении дозы, кратности, времени приема ЛП, частичную неприверженность — преждевременное прекращение приема ЛП, полную неприверженность — отказ начать терапию [35].

В когортном исследовании у 72 больных с хронической сердечной недостаточностью было показано, что плохая приверженность к терапии,

основанной на современных клинических рекомендациях, существенно увеличивала риск возникновения первичной комбинированной конечной точки — смерти, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта, декомпенсации хронической сердечной недостаточности [36].

Роль пациента в репортировании ПСЛ может быть достаточно велика. Это было показано в исследовании у больных ревматическими заболеваниями, которым в ходе телефонного контакта регулярно предлагали пройти структурированный опрос, касающийся возникновения тех или иных проблем, связанных с приемом ЛП. Такие интервью помогали вовремя выявить в первую очередь побочные действия назначенных ЛП, а также ряд других проблем, связанных с их приемом [37].

Нередко ПСЛ возникают в результате того, что больной активно начинает заниматься самолечением. Бывает и так, что больной к ЛП, назначенным врачом, начинает самостоятельно добавлять безрецептурные ЛП, приобретенные в аптеке.

Одно из исследований, проведенных при опросе фармацевтов, показало, что вмешательство фармацевта для предотвращения ПСЛ потребовалось у 0,6% покупателей безрецептурных препаратов. Чаще всего это было консультирование больного или его представителя и изменение ЛП. В 1/5 случаев возможных ПСЛ фармацевт рекомендовал обратиться к врачу, в 1/5 случаев — отказывался продать ЛП. Авторы этого исследования считают, что отсутствие знаний у больных по поводу покупаемых ЛП может стать причиной ПСЛ [38].

Медикаментозные ошибки (medication errors)

Медикаментозные ошибки разные авторы определяют по-разному, но чаще всего их относят к ПСЛ. Медикаментозную ошибку понимают как "любое предотвращаемое событие, которое может привести или реально приводит к неподходящему назначению ЛП или вреду здоровью пациента, в то время как назначение ЛП находится под контролем медицинского персонала, пациента или заказчика" [39].

Иногда понятие медикаментозной ошибки сужают до понятия "ошибки назначения" (prescribing error) и понимают под ним "любое предупреждаемое событие, которое может привести или приводит к нерациональному назначению ЛП, может нанести вред больному, сделанное на любом этапе лечения" [40]. Оценку таких медикаментозных ошибок проводят с использованием так называемого индекса медикаментозного соответствия МАИ (Medication Appropriateness Index) [41].

Иногда под медикаментозными ошибками понимают только те, которые вызвали серьезные клинические последствия. Так, в Финляндии существует организация Valvira, которая регистрирует поступившие жалобы на ПСЛ. За 2013-2017гг эта организация зарегистрировала 58 таких случа-

ев, в 52% они закончились смертью или другими серьезными осложнениями. Большинство случаев были следствиями ошибок назначения ЛП и были потенциально предотвратимыми [42]. В недавно проведенном исследовании эти авторы приходят к выводу, что серьезные медикаментозные ошибки следует однозначно классифицировать с помощью системы классификации ПСЛ Basger BJ, et al. [43]. Классификация Basger BJ, et al. была создана в 2015г, причем считается, что на сегодняшний день она дает возможность наиболее точно классифицировать причины ПСЛ.

Общая частота ПСЛ и факторы риска

Частота выявления ПСЛ в значительной степени зависит от критериев ПСЛ, клиники, где проводится анализ, квалификации врачей, общей организации лечебного процесса и т.д. Количество ПСЛ и их неблагоприятные последствия в значительной степени зависят от конкретного заболевания, а также сочетания различных заболеваний (мультиморбидности). Пожилой возраст также способствует увеличению ПСЛ, как вследствие увеличения риска полифармации, так и вследствие изменений процессов всасывания, распределения, выведения лекарств в пожилом возрасте [44]. В крупном проспективном когортном исследовании, проводившемся на базе многопрофильной клиники, была оценена частота ПСЛ с использованием классификации PCNE. Наиболее частыми ПСЛ были неоптимальный эффект лечения (10,38%), назначение более дорогостоящего лечения при наличии менее дорогостоящего (5,99%), избыточная продолжительность лечения (5,87%), неправильное назначение ЛП в отношении времени и частоты их приема (5,52%) [20]. Основными предикторами ПСЛ считают длительные сроки госпитализации, наличие мультиморбидности и полифармации [45]. К факторам риска ПСЛ относят также пожилой возраст, нарушение функции печени или почек. Некоторые авторы отмечают, что назначение ряда препаратов наиболее часто связано с ПСЛ. К таковым относят антикоагулянты и особенно варфарин, дигоксин, литий, хлорпропамид, инсулин [11]. По данным другого исследования ПСЛ чаще возникали при назначении антидиабетических препаратов, сердечно-сосудистых препаратов, антикоагулянтов [46].

Профилактика ПСЛ

Был разработан алгоритм определения риска, связанного с ЛП (The Drug-Associated Risk Tool — DART), предназначенный для выявления у госпитализированных больных повышенного риска ПСЛ, нуждающихся в консультации клинического

фармаколога. Этот алгоритм был валидирован по способности разделять больных с низким и высоким риском ПСЛ. Алгоритм включал полный лекарственный анамнез, диагноз больного, лабораторные данные, структурированный опрос пациента. Оценка медикаментозной терапии включала скрытые и точные критерии нерационального назначения ЛП, в каждом случае оценивалось соотношение пользы и риска [47].

В одной из крупных клиник Таиланда была создана компьютерная программа, позволяющая ежедневно контролировать 100% назначений, сделанных в клинике при поступлении больных в стационар, и выявлять среди них потенциальные ПСЛ с помощью классификации PNCE. Программа позволила выявить 9 основных факторов риска ПСЛ. Своевременная регистрация этих факторов позволит, по мнению исследователей, клиническому фармакологу вовремя скорректировать терапию и предотвратить возможные ПСЛ [20].

Вмешательство клинического фармаколога

В целом ряде исследований было показано, что вмешательство клинического фармаколога на разных стадиях лечебного процесса способно снизить количество ПСЛ. В рандомизированном исследовании было показано, что участие клинического фармаколога в структурированном интервью с пациентом в рамках первичного звена здравоохранения существенно снижало количество ПСЛ и частоту госпитализаций [48].

В другом рандомизированном контролируемом исследовании было показано, что вмешательство клинического фармаколога у больных, госпитализированных в кардиологическое отделение, достоверно снижало количество ПСЛ в сравнении с контрольной группой [49].

Заключение

Таким образом, термин "проблемы, связанные с лекарственными препаратами" (ПСЛ), является обобщающим и охватывает практически все этапы оказания медицинской помощи. Реализовать все преимущества, предоставляемые современными ЛП и одновременно свести к минимуму проблемы, связанные с их применением, возможно только при взаимодействии всех участников лечебного процесса, включая организаторов здравоохранения, практических врачей, средний медицинский персонал. Не следует забывать, что и сам больной играет в этом процессе не последнюю роль.

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

Литература/References

- Avorn J. Two centuries of assessing drug risks. *N Engl J Med*. 2012;367(3):193-7. doi:10.1056/NEJMp1206652.
- Description of the disease produced by the use of mercury. *The New England Journal of Medicine and Surgery and Collateral Branches of Science*. *N Engl J Med Surg* 1814;3:120-6. doi:10.1056/NEJM181404010030204.
- Ghose K. Hospital bed occupancy due to drug-related problems. *J R Soc Med*. 1980;73:853-6.
- Leendertse AJ, Egberts AC, Stoker LJ, et al. Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. *Arch Intern Med*. 2008;168:1890-6.
- Fernandez-Llimos F, Tuneu L, Baena MI, et al. Morbidity and mortality associated with pharmacotherapy. Evolution and current concept of drug-related problems. *Curr Pharm Des*. 2004;10:3947-67.
- van Mil F. Drug-related problems: a cornerstone for pharmaceutical care. *J Malta Coll Pharm Pract*. 2005;10:5-8.
- Schindler E, Richling I, Rose O. Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE) drug-related problem classification version 9.00: German translation and validation. *Int J Clin Pharm*. 2021;43(3):726-30. doi:10.1007/s11096-020-01150-w.
- Bekele F, Tsegaye T, Negash E, Fekadu G. Magnitude and determinants of drug-related problems among patients admitted to medical wards of southwestern Ethiopian hospitals: A multicenter prospective observational study. *PLoS ONE*. 2021;16(3):e0248575. doi:10.1371/journal.pone.0248575.
- Linden-Lahti C, Takala A, Holmström AR, et al. Applicability of drug-related problem (DRP) classification system for classifying severe medication errors. *BMC Health Serv Res*. 2023;23:743. doi:10.1186/s12913-023-09763-3.
- Panagioti M, Khan K, Keers NR, et al. Prevalence, severity, and nature of preventable patient harm across medical care settings: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2019;366:l4185. doi:10.1136/bmj.l4185.
- Niveditha TV, Abhishek Pradhan, Shabaraya AR. Drug Related Problems in Geriatric Patients with Inappropriate Medication Use. *Int J Res Rev*. 2021;8(5):487-96. doi:10.52403/ijrr.20210559.
- Shashikala CW, Ganachari MS, Praveen T, et al. Obstacles and Preventions of Drug Related Problems — A review. *Indian J Pharm Pract*. 2013;6:1-5.
- Sada O, Melkie A, Shibeshi W. Medication prescribing errors in the medical intensive care unit of Tikur Anbessa Specialized Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Res Notes*. 2015;8:448. doi:10.1186/s13104-015-1435-y.
- Jayaweera A, Chung Y, Jabbarpour Y. Primary Care Physician Characteristics Associated with Prescribing Potentially Inappropriate Medication for Elderly Patients: Medicare Part D Data. *J Am Board Fam Med*. 2020;33(4):561-8. doi:10.3122/jabfm.2020.04.190310.
- Recommendations on rational pharmacotherapy of patients with cardiovascular diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2009;8(6S4):2-56. (In Russ.) Рекомендации по рациональной фармакотерапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009;8(6S4):2-56. doi:10.15829/1728-8800-2009-6S4-2-56.
- Abdela OA, Bhagavathula AS, Getachew H, et al. Risk factors for developing drug-related problems in patients with cardiovascular diseases attending Gondar University Hospital, Ethiopia. *J Pharm Bioallied Sci*. 2016;8(4):289-95. doi:10.4103/0975-7406.199335.
- Urbina O, Ferrández O, Luque S, et al. Patient risk factors for developing a drug-related problem in a cardiology ward. *Ther Clin Risk Manag*. 2014;11:9-15. doi:10.2147/TCRM.S71749.
- Truong TTA, Phan NK, Vo QV, et al. Drug-related problems in prescribing for coronary artery diseases in Vietnam: cross-sectional study. *Trop Med Int Health*. 2019;24(11):1335-40. doi:10.1111/tmi.13310.
- Martsevich SY, Kutishenko NP, Kalaydzhyan EP, et al. Assessment of the Adequacy of Drug Choice in Patients with Acute Myocardial Infarction According to the PROFILE-IM Registry. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(2):224-9. (In Russ.) Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Калайджян Е.П. и др. Оценка адекватности выбора лекарственного препарата у больных, перенесших острый инфаркт миокарда, в рамках регистра ПРОФИЛЬ-ИМ. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(2):224-9. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-2-224-229.
- Saldanha V, Araújo IB, Lima SIVC, et al. Risk factors for drug-related problems in a general hospital: A large prospective cohort. *PLoS One*. 2020;15(5):e0230215. doi:10.1371/journal.pone.0230215.
- Tra J, van der Wulp I, Appelman Y, et al. Adherence to guidelines for the prescription of secondary prevention medication at hospital discharge after acute coronary syndrome: a multicentre study. *Neth Heart J*. 2015;23(4):214-21. doi:10.1007/s12471-015-0664-y.
- Lindley CM, Tully MP, Paramsothy V, et al. Inappropriate medication is a major cause of adverse drug reactions in elderly patients. *Age Aging*. 1992;21:294-300.
- Cea Soriano L, Bateman BT, García Rodríguez LA, et al. Prescription of antihypertensive medications during pregnancy in the UK. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014;23(10):1051-8. doi:10.1002/pds.3641.
- Okoro RN, Farate VT. The use of nephrotoxic drugs in patients with chronic kidney disease. *Int J Clin Pharm*. 2019;41(3):767-75. doi:10.1007/s11096-019-00811-9.
- Martsevich SY, Zakharova NA, Kutishenko NP, et al. Clinical Practice of Beta-Blockers Usage in Patients with Cardiovascular and Chronic Respiratory Diseases. Data of Outpatient Registries PROFILE and RECVASA. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(4):469-75. (In Russ.) Марцевич С.Ю., Захарова Н.А., Кутишенко Н.П. и др. Практика применения бета-адреноблокаторов у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями при хронических болезнях органов дыхания. Данные амбулаторных регистров ПРОФИЛЬ и РЕКВАЗА. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017;13(4):469-75. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-4-469-475.
- Heck J, Krichevsky B, Groh A, et al. Duplicate prescriptions in the emergency department: a retrospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2023;79(2):207-17. doi:10.1007/s00228-022-03436-6.
- Martsevich SY, Lukina YuV, Kutishenko NP, et al. Challenges of Statin Therapy in Clinical Practice (According to Outpatient Register "PROFILE" Data). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(1):73-8. (In Russ.) Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П. и др. Проблемные вопросы терапии статинами в клинической практике (по данным амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2022;18(1):73-8. doi:10.20996/1819-6446-2022-02-02.
- Kusumawardani LA, Andrajati R, Nusaibah A. Drug-related problems in hypertensive patients: A cross-sectional study from Indonesia. *J Res Pharm Pract*. 2020;9:140-5. doi:10.4103/jrpp.JRPP_20_16.
- Hartuti S, Nasution A, Syafril S. The Effect of Drug-Related Problems on Blood Glucose Level in the Treatment of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7(11):1798-802. doi:10.3889/oamjms.2019.290.

30. Kalaydzhyan EP, Martsevich SY, Kutishenko NP, et al. Untapped Possibilities of Antiischemic Therapy after Acute Myocardial Infarction: Data from the PROFILE-IM Register. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(5):798-803. (In Russ.) Калайджян Е. П., Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П. и др. Неиспользованные возможности антиишемической терапии после острого инфаркта миокарда: данные регистра ПРО-ФИЛЬ-ИМ. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2020;16(5):798-803. doi:10.20996/1819-6446-2020-10-22.
31. Schächtele S, Tümena T, Gaßmann KG, et al. Co-Prescription of QT-Interval Prolonging Drugs: An Analysis in a Large Cohort of Geriatric Patients. *PLoS One*. 2016;11(5):e0155649. doi:10.1371/journal.pone.0155649.
32. Fijn R, Van den Bemt PMLA, et al. Hospital prescribing errors: epidemiological assessment of predictors. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;53:326-31.
33. Klein EG, Santora JA, Pascale PM. Medication cart-filling time, accuracy, and cost with an automated dispensing system. *Am J Hosp Pharm*. 1994;51:1193-6.
34. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, et al; ABC Project Team. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73:691-705. doi:10.1111/j.1365-2125.2012.04167.
35. Lukina YV, Kutishenko NP, Martsevich SY, Drapkina O.M. The Questionnaire Survey Method in Medicine on the Example of Treatment Adherence Scales. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;17(4):576-83. (In Russ.) Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Драпкина О.М. Разработка и валидизация новых опросников в медицине на примере шкалы приверженности лекарственной терапии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2021;17(4):576-83. doi:10.20996/1819-6446-2021-08-02.
36. Guseinova ET, Lukina YuV, Kutishenko NP, et al. Adherence to therapy and the risk of cardiovascular events in patients with heart failure: data from the outpatient registry. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(10):3389. (In Russ.) Гусейнова Э.Т., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П. и др. Приверженность к медикаментозной терапии и риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (по данным амбулаторного регистра). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(10):3389. doi:10.15829/1728-8800-2022-3389. EDN RUPAEK.
37. Haegens LL, Huiskes, VJB, Smale EM, et al. Drug-related problems reported by patients with rheumatic diseases: an observational study. *BMC Rheumatol*. 2023;7:7. doi:10.1186/s41927-023-00326-x.
38. Ylä Rautio H, Siissalo S, Leikola S. Drug related problems and pharmacy interventions in non prescription medication, with a focus on high risk over the counter medications. *Int J Clin Pharm*. 2020;42:786-95. doi:10.1007/s11096-020-00984-8.
39. Assiri GA, Shebl NA, Mahmoud MA, et al. What is the epidemiology of medication errors, error-related adverse events and risk factors for errors in adults managed in community care contexts? A systematic review of the international literature. *BMJ Open*. 2018;8:e019101. doi:10.1136/bmjopen-2017-019101.
40. Ramadanov N, Klein R, Aguilar Valdez ADA, W Behringer. Medication Appropriateness in Prehospital Care. *Emerg Med Int*. 2019;2019:6947698. doi:10.1155/2019/6947698.
41. Ramadanov N, Klein R, Schumann U, et al. Factors, influencing medication errors in prehospital care: A retrospective observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(49):e18200. doi:10.1097/MD.00000000000018200.
42. Linden-Lahti C, Takala A, Holmström AR, et al. What Severe Medication Errors Reported to Health Care Supervisory Authority Tell About Medication Safety? *J Patient Saf*. 2021;17(8):e1179-85. doi:10.1097/PTS.0000000000000914.
43. Basger BJ, Moles RJ, Chen TF. Development of an aggregated system for classifying causes of drug-related problems. *Ann Pharmacother*. 2015;49(4):405-18. doi:10.1177/1060028014568008.
44. Guillot J, Maumus-Robert S, Marceron A, et al. The burden of potentially inappropriate medications in chronic polypharmacy. *J Clin Med*. 2020;9:3728. doi:10.3390/jcm9113728.
45. Sefera B, Getachew M, Yadeta Babu Y, et al. Drug-related problems and its predictors among hospitalized heart failure patients at Jimma Medical Center, South West Ethiopia: prospective interventional study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2022;22:418. doi:10.1186/s12872-022-02859-4.
46. Wincent MM, Potrlingam D, Anagha V, et al. Assessment of drug related problems in patients with chronic diseases in the general medicine units of a tertiary care hospital. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2017;9(12):194-200.
47. Stämpfli D, Boeni F, Gerber A, et al. Assessing the ability of the Drug-Associated Risk Tool (DART) questionnaire to stratify hospitalised older patients according to their risk of drug-related problems: a cross-sectional validation study. *BMJ Open*. 2018;8(6):e021284. doi:10.1136/bmjopen-2017-021284.
48. Lenander C, Elfsson B, Danielsson B, et al. Effects of a pharmacist-led structured medication review in primary care on drug-related problems and hospital admission rates: a randomized controlled trial. *Scand J Prim Health Care*. 2014;32(4):180-6. doi:10.3109/02813432.2014.972062.
49. Bektay MY, Sancar M, Okyaltirik F, et al. Investigation of drug-related problems in patients hospitalized in chest disease wards: A randomized controlled trial. *Front Pharmacol*. 2023;13:1049289. doi:10.3389/fphar.2022.1049289.

Артериальная гипертензия: курить нельзя бросить. Клинические сложности пунктуации

Корнеева Н. В., Гаврилов Е. С.

ФГБОУ ВО "Дальневосточный государственный медицинский университет" Минздрава России. Хабаровск, Россия

В обзоре рассматривается важная тема — сочетание артериальной гипертензии (АГ) и курения у одного и того же человека. Частота подобного сочетания в российской популяции велика, в виду широкой распространенности как АГ, так и курения. Однонаправленное негативное влияние обоих факторов на сосудистое русло: эндотелий, микроциркуляцию, жесткость крупных сосудов, способствует более высоким цифрам артериального давления среди таких пациентов и приводит к раннему поражению органов-мишеней, увеличению сердечно-сосудистого риска и риска смерти от всех причин. Прекращение курения — вот основная действенная мера первичной и вторичной профилактики среди курящих пациентов с АГ. В обзоре приведены ссылки на известные статьи и результаты ряда исследований, показывающих преимущества отказа от курения в принципе и при АГ, в частности. Однако курящим пациентам с АГ непросто бросить курить: с одной стороны, никотиновая зависимость, подобная наркотической, через влияние на различные рецепторы центральной нервной системы, делает привычку устойчивой, с другой, — низкая мотивация таких пациентов, обусловленная молодым возрастом и отсутствием серьезных последствий курения в настоящий момент, что осложняет работу с такими больными. Знание алгоритмов работы

с курящими пациентами и методов немедикаментозной поддержки могут помочь практическим врачам в сложном вопросе сопровождения таких пациентов на этапе прекращения курения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, курение, прекращение курения, суточное мониторирование артериального давления, микроциркуляция.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 08/08-2023

Рецензия получена 23/08-2023

Принята к публикации 13/10-2023



Для цитирования: Корнеева Н. В., Гаврилов Е. С. Артериальная гипертензия: курить нельзя бросить. Клинические сложности пунктуации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(10):3692. doi:10.15829/1728-8800-2023-3692. EDN IIFLHX

Hypertension: smoking or quit. Clinical difficulties

Korneeva N. V., Gavrilov E. S.

Far Eastern State Medical University. Khabarovsk, Russia

The review describes the combination of hypertension (HTN) and smoking in the same person. The prevalence of this combination in the Russian population is high due to the widespread prevalence of both HTN and smoking. There are following unidirectional negative impact of both factors on vascular system: endothelium, microcirculation, large vessel stiffness, contributes to higher blood pressure among such patients and leads to early target organ damage, increased cardiovascular and death risk. Smoking cessation is the main effective measure of primary and secondary prevention among smoking patients with HTN. The review provides links to well-known articles and the results of studies showing the benefits of smoking cessation. However, it is not easy for smoking patients with hypertension to quit smoking: on the one hand, nicotine addiction, similar to drugs, through central nervous system exposure, makes the habit stable, while on the other hand, the low motivation of such patients due to young age and the absence of current smoking consequences, which complicates working with such patients. Knowledge of algorithms for working with smoking patients and methods of non-drug support can help practitioners supporting such patients at the stage of smoking cessation.

Keywords: hypertension, smoking, smoking cessation, 24-hour blood pressure monitoring, microcirculation.

Relationships and Activities: none.

Korneeva N. V.* ORCID: 0000-0001-9878-180X, Gavrilov E. S. ORCID: 0000-0002-0025-0603.

*Corresponding author:

Gladkova1982@mail.ru

Received: 08/08-2023

Revision Received: 23/08-2023

Accepted: 13/10-2023

For citation: Korneeva N. V., Gavrilov E. S. Hypertension: smoking or quit. Clinical difficulties. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023; 22(10):3692. doi:10.15829/1728-8800-2023-3692. EDN IIFLHX

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: Gladkova1982@mail.ru

[Корнеева Н. В.* — д.м.н., доцент, зав. кафедрой факультетской и поликлинической терапии с курсом эндокринологии, ORCID: 0000-0001-9878-180X, Гаврилов Е. С. — ассистент кафедры факультетской и поликлинической терапии с курсом эндокринологии, ORCID: 0000-0002-0025-0603].

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИПЛ — индекс пачка/лет, ЛЖ — левый желудочек, МЦ — микроциркуляция, МЦР — микроциркуляторное русло, СМАД — суточное мониторирование АД, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭД — эндотелиальная дисфункция, NO — оксид азота.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Курение — один из ведущих факторов риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. В популяции курение часто сочетается с артериальной гипертензией, потенцируя неблагоприятные эффекты. Результаты крупномасштабных исследований по влиянию прекращения курения на течение артериальной гипертензии, проводимых в последние годы в Китае, Корее, Индии, Индонезии, противоречивы и не могут быть корректно применены для российской популяции ввиду этнических и других различий.

Что добавляют результаты исследования?

- Акцент на российских эпидемиологических исследованиях. Освещены небольшие, хорошо спланированные исследования, где изучаются механизмы, через которые реализуется негативное действие курения и позитивное влияние отказа от него на уровне органов-мишеней.

Key messages

What is already known about the subject?

- Smoking is one of the leading risk factors for the development and progression of cardiovascular diseases. In the population, smoking is often combined with hypertension. The results of large-scale studies on the effect of smoking cessation on hypertension course, conducted in recent years in China, Korea, India, Indonesia, are contradictory and cannot be correctly applied to the Russian population due to ethnic and other differences.

What might this study add?

- Focus on Russian epidemiological studies. Small, well-designed studies are highlighted that describe the negative effects of smoking and the positive effects of smoking cessation.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) и курение являются наиболее значимыми модифицируемыми факторами риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Частое сочетание АГ и курения в популяции обусловлено широкой распространенностью этих состояний и представляет для клинициста сложную терапевтическую задачу, учитывая их потенцирующее негативное влияние на сердечно-сосудистую систему (ССС). Имеющиеся результаты крупномасштабных исследований в основном посвящены влиянию курения на показатели заболеваемости и смертности от ССЗ, риски развития АГ и уровни артериального давления (АД) у курящих; немногочисленные эпидемиологические исследования по влиянию прекращения курения на течение АГ, проводимые в последние годы в Китае, Корее, Индии, Индонезии, демонстрируют противоречивые результаты и не могут быть корректно применены среди российской популяции ввиду этнических, культурных и других различий. Кроме того, исследований, где изучалось бы влияние прекращения курения на течение изолированной АГ без сопутствующих ишемической болезни сердца (ИБС), сахарного диабета 2 типа, хронической болезни почек, психических расстройств, крайне мало.

Цель настоящего обзора: обобщить данные крупных российских исследований и небольших, хорошо спланированных исследований с жесткими

критериями отбора, изучающих влияние прекращения курения на течение АГ, динамику поражения органов-мишеней после отказа от курения, психологические особенности отказа от курения среди гипертоников и вариантах помощи в этом вопросе.

Методологические подходы

Поиск публикаций проводился в базах данных PubMed, РИНЦ, eLibrary с использованием ключевых слов: артериальное давление (blood pressure), артериальная гипертензия (arterial hypertension), курение (smoking), прекращение курения (smoking cessation). Проведен анализ информации, представленной в литературных обзорах, оригинальных исследованиях, метаанализах. Всего проанализировано 62 источника. Глубина поиска составила 5 лет: 2019–2023 гг. В обзоре также представлены источники, опубликованные ранее 2010 г, если в них содержится ценная информация, касающаяся данной темы. В связи с обширностью поискового запроса обзор носит описательный характер.

Результаты

Сердечно-сосудистые исходы при сочетании АГ и курения

Известно, что курение само по себе увеличивает риск АГ и этот риск находится в прямой зависимости от количества выкуриваемых сигарет [1, 2]. В то же время в России регистрируется высокая рас-

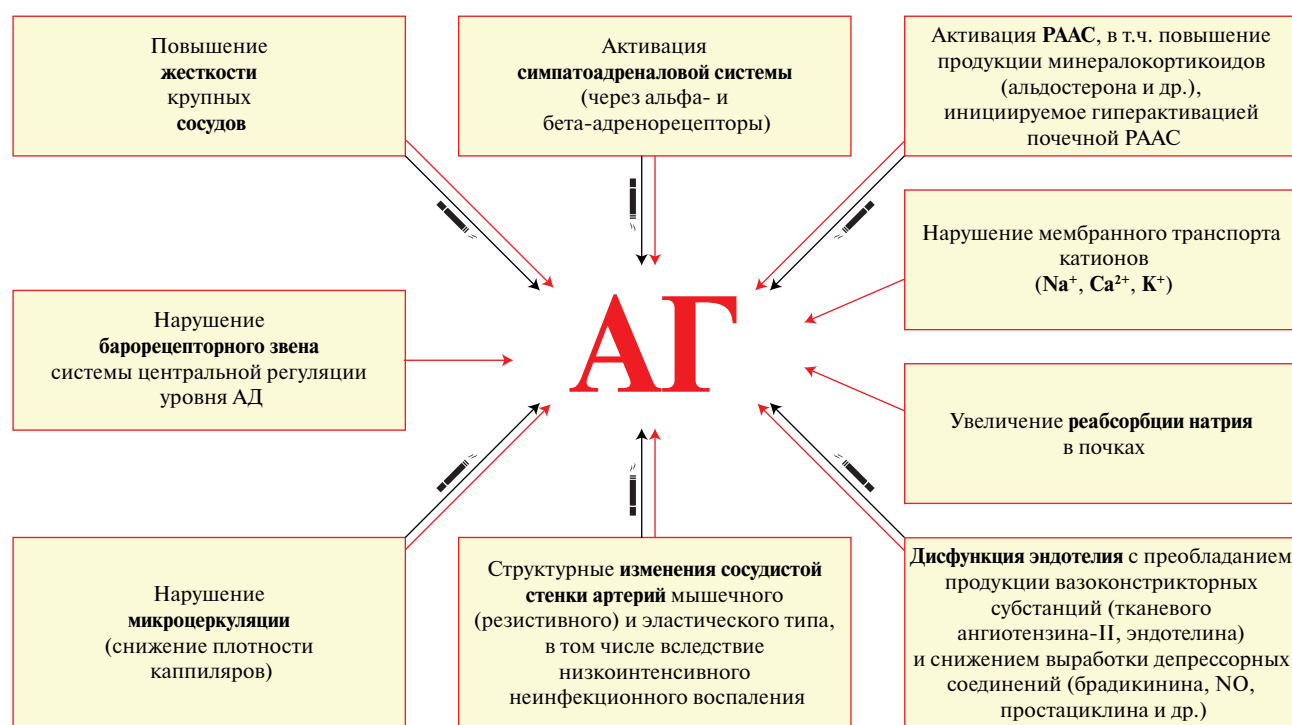


Рис. 1 Звенья патогенеза АГ (красные стрелки) и влияние курения (черные стрелки и символ сигареты) на некоторые из них.

Примечание: АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, NO — оксид азота.

пространенность сочетания АГ и курения, которую продемонстрировали результаты крупномасштабного российского исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации), опубликованные в 2014г [3]. Более новое исследование с участием 28899 пациентов (2020г), подтвердило приведенные ранее цифры: среди пациентов с АГ курили 45,2% мужчин и 3,8% женщин [4]. Особую опасность курение представляет в когорте молодых мужчин, страдающих АГ, которые в приведенном исследовании заболевали инфарктом миокарда (ИМ) в 18,3 (!) раз чаще в сравнении с женщинами. Такие различия авторы объяснили в 12 раз большей частотой курения среди обследованных мужчин [4].

Следует отметить, что при сочетании курения с АГ происходит не простая сумма неблагоприятных эффектов этих факторов риска, а значительное их потенцирование, что наглядно демонстрируют результаты 27-летнего когортного проспективного исследования по влиянию АГ и курения на показатели риска смерти от ССЗ и от всех причин, проведенного в г. Томске [5] на выборке из 1546 человек. Оказалось, что среди курящих лиц с АГ риск преждевременной смерти от всех причин был в 2,1 раза выше, а риск смерти от ССЗ у них был увеличен в 5,2 раза в сравнении с некурящими пациентами с АГ. Группа молодых лиц 20-39 лет демонстрировала самые высокие значения относительного

риска, который был выше в 12,7 раз (!) по сравнению со старшей возрастной группой, где увеличение составило только 2,7 раза [5]. Таким образом, курение среди гипертоников именно в молодом возрасте наиболее опасно и требует повышенного внимания со стороны врачебного сообщества. Работа с этой возрастной когортой осложняется низкой мотивацией к прекращению курения, прохождению профилактических медицинских осмотров и диспансеризации, где АГ легко выявляется, а также неприверженностью к медикаментозной коррекции повышенного АД. В заключение авторы представили впечатляющие расчеты по 27-летнему прогнозу выживаемости в исследуемой популяции, результаты которого показали, что, имея АГ, в живых через 27 лет останутся 74,8% обследованных, а при сочетании АГ и курения — только 64,4% [5]. Результаты этого исследования интересны тем, что представляют анализ российской популяции, и учитывают, в т.ч. период реализации антитабачных мер.

В исследовании сибирских ученых был проведен семейный анализ по влиянию курения родителей на показатели функции эндотелия и АД, который выявил прямую корреляционную связь между фактом курения отцов и уровнем диастолического АД их детей-подростков [6]. В семьях, где курили два поколения кровных родственников (родители, дедушки и бабушки) выявляли высокую распространенность АГ: 42,1% среди матерей, 36,3% среди отцов, 46,5% среди

дедушек и бабушек. У курящих подростков в 38,4% регистрировали диспластическую конституцию в сочетании с вегетососудистой дистонией. Симпатикотония у них по данным электрокардиографии была обнаружена в 29,6% случаев [6]. Выявленные нарушения демонстрируют активацию патогенеза повышения АД и могут запустить каскад реакций, приводящих к развитию АГ в будущем (рисунок 1).

Влияние курения на показатели суточного мониторирования АД (СМАД)

Известно, что выкуривание одной сигареты сопровождается транзиторным повышением АД через 3-5 мин, которое сохраняется до 15 мин [7]. По данным ряда исследований [8, 9] курение повышает уровень систолического АД от 2,81 до 25,0 мм рт.ст., а диастолического АД — от 2,0 до 18,0 мм рт.ст. Полученные нами данные о влиянии "острого" курения на параметры гемодинамики и микроциркуляции (МЦ) среди молодых лиц без хронических заболеваний и пациентов с ИБС показали, что через 1 мин после выкуривания 1 сигареты систолическое АД у молодых возрастало на 19 мм рт.ст., у пациентов с ИБС — на 10 мм рт.ст., диастолическое АД — на 9,2 и 5,6 мм рт.ст., соответственно, и частота сердечных сокращений (ЧСС) — на 12 и 5 уд./мин, соответственно у молодых лиц и больных ИБС [10]. Выявленные изменения параметров АД и ЧСС имели различную динамику в течение 30 мин. Если человек берет следующую сигарету раньше 30-минутного срока, АД и ЧСС не успевают вернуться к норме, что приводит к постоянно повышенному дневному АД у курильщиков, в сравнении с некурящими.

Многочисленные исследования параметров СМАД у курящих и некурящих подтверждают вывод, сделанный выше. Так, среди курящих зафиксированы более высокие показатели дневных значений АД [11, 12]. Японские ученые изучали профили СМАД и вариабельность сердечного ритма у курящих пациентов с АГ, получающих антигипертензивную терапию. Обследуемым проводили мониторинг показателей в течение двух дней: первый день на фоне привычного курения, второй день — без курения. Оказалось, что среднесуточное АД и вариабельность сердечного ритма в дни курения были статистически значимо выше в сравнении с измерениями в день без курения. При этом показатели, измеренные ночью, статистически значимо не различались [13].

Польские ученые провели исследование на грани этических норм, изучив воздействие сигаретного дыма на некурящих пациентов с АГ. Результаты показали значимое повышение всех параметров СМАД в сравнении с такими же пациентами, которые не подвергались воздействию табачного дыма [14]. Логично предположить, что активированные курением звенья патогенеза, показанные на рисунке 1, после отказа от курения, перестанут оказывать свое негативное влияние на АД, и можно ожидать

изменение течения АГ у прекративших курить лиц. Однако методологически исследования у прекративших курить сложны ввиду частых рецидивов курения и низкой приверженности к отказу от него. В современной литературе таких работ крайне мало, а их результаты противоречивы, поэтому эта проблема, по-прежнему, остается актуальной и привлекательной для ученых и врачей.

Влияние курения и АГ на органы-мишени

Современные исследователи предлагают рассматривать эндотелиоциты как одну из мишеней при АГ. В то же время, эндотелиальная дисфункция (ЭД) является неотъемлемым атрибутом АГ. Первичный или вторичный характер ЭД при АГ к настоящему времени является дискуссионным, но наличие ее у пациентов с АГ не вызывает сомнений. В экспериментах показано увеличение сосудистой реактивности к катехоламинам под влиянием АГ и курения, и снижение к ацетилхолину. Также стало известно, что компоненты сигаретного дыма через различные сложные механизмы способствуют снижению биодоступности эндогенного оксида азота (NO) — мощного вазодилатора, что приводит к увеличению сосудистой жесткости и повышению АД [15]. В исследовании Подзолкова В. И. с др. (2018) [16] выявлены значительно повышенные уровни стабильных метаболитов NO, гомоцистеина и фактора фон Виллебранда у курящих пациентов с гипертонической болезнью (ГБ), концентрации которых положительно коррелировали со стажем курения, что авторы объяснили сложными механизмами компенсации ЭД под влиянием курения.

ЭД признана одним из основных патогенетических механизмов, участвующих в развитии и закреплении АГ. Ощепкова Е. В. и др. еще в 2013г показали, что среди молодых лиц с АГ I ст. при отсутствии факторов риска вероятность нарушения вазомоторной функции эндотелия невелика. Существенные нарушения в виде статистически значимого снижения поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии вызывают наследственность, курение и дислипидемия [17].

Дополнительное негативное влияние курения на почки при АГ, описанное Чазовой И. Е. и Ратовой Л. Г. [7], проявляющееся ранним развитием микроальбуминурии/протеинурии, в последующем было подтверждено на большой группе пациентов с нелеченой неосложненной АГ [18], где была показана значительная взаимосвязь между значениями индекса пачка/лет (ИПЛ) и субклинической почечной недостаточностью.

В исследовании Милюковой А. А. (2008)¹ с участием 96 пациентов с ГБ (69,4% женщин, возраст

¹ Милюкова А. А. Взаимосвязь электрического и структурно-геометрического ремоделирования миокарда с состоянием диастолической функции левого желудочка и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных артериальной гипертонией: Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.06. — Челябинск, 2008. — 22 с.

60 [52-64] лет, длительность ГБ 8 лет), изучали типы ремоделирования сердца по данным эхокардиографии в зависимости от статуса курения. Среди курящих пациентов с ГБ (24,5% от общего числа обследованных), имеющих высокую интенсивность курения (ИПЛ составил 21,8 балла), чаще выявляли гипертрофию миокарда левого желудочка (ЛЖ), при этом ИПЛ положительно коррелировал с массой миокарда ЛЖ, с конечным диастолическим и систолическим объемами сердца ($p < 0,05$). У курящих пациентов с ГБ выявили неблагоприятные в прогностическом отношении типы ремоделирования ЛЖ: концентрическую и эксцентрическую гипертрофию. Таким образом, при сочетании АГ и курения, за счет потенцирования неблагоприятных эффектов, органы-мишени повреждаются раньше и в наиболее неблагоприятном варианте, что, по-видимому, в дальнейшем обуславливает значительное уменьшение продолжительности жизни у таких лиц.

Прекращение курения

Преимущества отказа от курения подробно описаны в обзоре Остроумовой О.Д. и др. (2018) [19]. Прекращение курения в РФ является приоритетной государственной задачей и регламентировано рядом законодательных актов^{2,3,4,5,6} и Клиническими рекомендациями по лечению синдрома зависимости от табака, синдрома отмены табака у взрослых (2021г⁷, однако усилия практического здравоохранения в вопросах антитабачного консультирования необходимо наращивать [20].

Алгоритмы антитабачного консультирования сформулированы специалистами ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, опубликованы и доступны в широкой печати [21, 22].

² Федеральный закон от 23 февраля 2013г № 15-ФЗ (ред. от 24.07.2023) "Об охране здоровья населения от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака".

³ Федеральный закон от 21 ноября 2011г № 323-ФЗ (ред. от 24.07.2023) "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации".

⁴ Приказ Минздрава России от 29.10.2020г № 1177н "Об утверждении порядка организации и осуществления профилактики неинфекционных заболеваний и проведения мероприятий по формированию здорового образа жизни в медицинских организациях".

⁵ Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 15 мая 2012г № 543н (ред. от 21.02.2020г) "Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи взрослому населению".

⁶ Приказ Минздрава России от 27.04.2021г № 404н "Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения".

⁷ Сахарова Г. М., Антонов Н. С., Салагай О. О., Авдеев С. Н., Эргешов А. Э., Романов В. В., Русакова Л. И., Брюн Е. А., Бузик О. Ж., Кутушев О. Т., Лыков В. И., Надеждин А.В., Тетенова Е. Ю. Синдром зависимости от табака, синдром отмены табака у взрослых. Клинические рекомендации. Проект. Сообщение 2. Наркология. 2021; 20(7):21-34.

Распространенность курения в РФ после принятия и реализации антитабачных мер на государственном уровне, т.е. в период 2013-2018гг снизилась на 3,7% [23]. Интересно, что в тех регионах, где государственные меры были активно поддержаны местными действиями через реализацию информационно-коммуникационных мероприятий, организацию медицинской помощи в отказе от курения, активную ценовую политику, наблюдалась более низкая распространенность курения и выраженное сокращение его за изученный 5-летний период.

Представлены результаты 15-летнего наблюдения ежегодных госпитализаций по поводу стенокардии и ИМ в связи с реализацией антитабачных мер [24], которые показали значимое снижение госпитализаций по поводу стенокардии (на 16,6%) и ИМ (на 3,5%) по сравнению с периодом до внедрения антитабачных мер в РФ. Продемонстрированные долгосрочные положительные перспективы государственной антитабачной политики воодушевляют, тем более, что пациентам для перехода из категории "курящий" в категорию "некурящий" по данным Напалкова Д.А. (2019) требуется стойкое воздержание от курения не <5 лет [25].

Прекращение курения при АГ

Работ, изучающих влияние прекращения курения на течение АГ, немного. Их организация и выполнение сложны с методологической точки зрения: проспективные исследования трудоемки и практически невыполнимы ввиду низкой приверженности к прекращению курения и частым рецидивам, именно поэтому такие исследования непродолжительны по времени. Кроме того, согласно результатам уже проведенных исследований, отказавшиеся от курения лица набирают вес, часть из них приобретает сахарный диабет 2 типа, при котором реализуются дополнительные риски. В таком случае сложно однозначно судить, что влияет у таких пациентов на параметры АД и течение АГ. Терапевтические сложности курящих пациентов с АГ связаны с низкой приверженностью к антигипертензивной терапии [26]. Низкоэффективны среди них и мероприятия по вторичной и третичной профилактике неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в сравнении с некурящими [27].

Больным АГ объективно сложно отказаться от курения, т.к. никотин табачного дыма, стимулируя α -4- β -2-холинорецепторы, расположенные в центральной нервной системе, вызывает закономерные эффекты, проявляющиеся усилением внимания, уменьшением скорости реакции, увеличением точности в выполнении двигательных функций и т.д., что служит "аргументом" в пользу курения и его закреплению [28]. При хронической активации н-холинорецепторов происходит их функциональное истощение и компенсаторное увеличение

количества, что обуславливает формирование абстинентного синдрома [28].

Последствия прекращения курения сохраняются от нескольких месяцев до десятков лет. По результатам исследования, проведенного в Швеции, вариабельность ритма сердца у слабых курильщиков восстанавливалась спустя 15 лет воздержания от табакокурения, у интенсивных курильщиков восстановление происходило в течение 15-25 лет [29].

Группа корейских исследователей на выборке из 96524 человек показали, что у прекративших курить лиц в течение длительного времени в сравнении с продолжающими курить снижался риск развития АГ: отношение рисков составило 0,92 (95% доверительный интервал: 0,88-0,97) и 1,00 (95% доверительный интервал: 0,95-1,05), соответственно [30].

Результаты наших исследований показали, что 87% курящих пациентов молодого возраста с АГ предпринимали самостоятельные попытки бросить курить, однако почти все они (81,5%) вновь вернулись к этой вредной привычке [31]. Когорта молодых курящих гипертоников, как показали Томские ученые [5], находится в зоне максимального сердечно-сосудистого риска, однако отсроченные во времени последствия такого смертельного сочетания делают вопросы прекращения курения крайне сложными для пациентов и консультирующих их врачей, т.к. главная и стойкая мотивация к отказу от курения для большинства — манифест тяжелого ССЗ (ИМ или инсульта) — для этих лиц кажется далеким и маловероятным событием. По нашим данным, среди 87% прекращавших курить пациентов, перенесших ИМ, рецидив курения зафиксирован только в 26,7%, что статистически значимо меньше ($p < 0,001$) в сравнении с лицами, страдающими только АГ без ассоциированных клинических состояний [32]. В то же время по нашим ранее опубликованным данным ($n=681$) ИМ среди курящих развивался на 12,5 лет раньше в сравнении с никогда не курившими пациентами [33] что делает перспективу тяжелого ССЗ среди молодых лиц не такой далекой.

МЦ при прекращении курения при АГ

Процессы, реализуемые на уровне МЦ являются начальной и конечной целью функционирования сердечно-сосудистой системы. Этот сегмент сосудистого русла наиболее рано начинает реагировать на патологические и лечебные воздействия, поэтому МЦ, как объект исследования при АГ представляет для исследователей широкий плацдарм.

В большинстве современных работ внимание исследователей направлено на выяснение различных патогенетических аспектов влияния курения на течение АГ. Например, Стрельцова Н. Н. и др. (2020) среди 185 больных среднего возраста с АГ 1-2 ст. изучали МЦ кожи методом лазерной доплеровской флоуметрии в группах курящих и никогда не куривших лиц. Авторами было показано негативное влия-

ние компонентов табачного дыма на все элементы МЦ с преобладанием констрикции прекапиллярного сегмента микроциркуляторного русла (МЦР), увеличением миогенного тонуса, снижением капиллярного кровотока, статистически значимой интенсификацией артериоло-венулярного кровотока с формированием венозного полнокровия, ограничением дилатационного резерва МЦ в сравнении с некурящими [34]. Нарушения гемореологии за счет дисфункции эндотелия и агрегации тромбоцитов, увеличения количества эритроцитов в периферической крови, активации перекисного окисления белков и липидов, повышения продукции эндотелина-1, натрийуретического пептида С у курящих в сравнении с никогда не курившими описаны в обзоре Ройтмана Е. В. и др. (2022) [35]. Логика приведенных результатов исследований предполагает при отказе от курения нивелирование указанных вредных воздействий на МЦ-сегмент и улучшение показателей МЦ у прекративших курить, и, стоит надеяться, на улучшение течения АГ у бывших курильщиков. Подобные исследования, изучающие последствия отказа от курения на уровне МЦ, в современной научной литературе немногочисленны и описаны в наших работах [31, 36, 37] где МЦ изучалась методом видеобиомикроскопии бульбарной конъюнктивы. Результаты показали положительные эффекты прекращения курения у пациентов с АГ, реализуемые на уровне МЦР. Среди прекративших курить лиц среднего возраста (36-42 лет) с первичной АГ без ассоциированных клинических состояний ($n=94$) установлено статистически значимое улучшение параметров МЦ в виде увеличения среднего диаметра артериол, капилляров, количества капилляров на 1 мм^2 поверхности конъюнктивы реализуемое в первые 2 года отказа от курения [35] и сохраняющееся в дальнейшем. Параметры МЦ у прекративших курить лиц с АГ не отличались от результатов никогда не куривших, что позволило сделать вывод о положительном влиянии отказа от курения на параметры МЦР при АГ. Кроме того, у прекративших курить степень АГ была статистически значимо меньшей в сравнении с продолжающими курить ($p=0,028$) за счет более редкого выявления АГ 3 ст. среди бывших курильщиков в сравнении с курящими ($p=0,049$), что коррелировало с параметрами МЦ [37].

Психологические сложности прекращения курения

Алгоритмы антитабачного консультирования подробно описаны в работе [20]. Степень никотиновой зависимости, а также готовность к отказу от курения могут быть различными, что определяет тактику консультирования. Для определения степени никотиновой зависимости пациенту достаточно ответить на 6 вопросов теста Фагерстрема. Тест для оценки готовности отказаться от курения состоит из двух вопросов. Результаты этих тестов значительно облегчают работу с курящим пациентом, от них также зависит алгоритм дальнейшего консуль-

тирования. Однако существует более трудоемкий тест для определения типов курительного поведения Д. Хорна в переводе А. Леонова, включающий 18 вопросов. Данный опросник выявляет 6 типов курительного поведения: стимуляция, поддержка, игра с сигаретой, жажда, расслабление, рефлекс. Знание этих типов также может помочь в работе с мотивированным пациентом. По нашим данным среди курящих пациентов с АГ преобладающими типами были: поддержка — 54,5%, расслабление — 30,3%, жажда — 18,2% и стимуляция — 6,1% [31, 32], что обосновывает, помимо медикаментозной помощи в отказе от курения, использование профессиональной немедикаментозной помощи и поддержки.

Выяснено, что только 3% курящих могут отказаться от сигарет самостоятельно, всем остальным для эффективного отказа от курения и стойкого сохранения эффекта необходимы дополнительные меры [37]. Медикаментозная терапия подробно описана в крупных обзорах [19, 20]. Там же представлены алгоритмы немедикаментозной поддержки, однако в последние годы появляются новые возможности дополнительной помощи таким лицам в отказе от курения, например, русскоязычные мобильные приложения для прекращения курения. Большое количество таких приложений вызвало интерес исследователей, которые экспертно оценили их по протоколу MARS (шкала оценки мобильных приложений, оценивающая вовлеченность, функциональность, эстетичность и информационность). Первоначальное разнообразие (740 различных приложений для отказа от курения) после удаления дубликатов, англоязычных версий, тех, которые требовали дополнительных активаций и подписок или не работали, выявило 50 рабочих версий, которые были оценены экспертами на предмет пригодности к использованию в рутинной практике, как наиболее эффективные и содержащие простую, правдивую и объективную информацию для пациента. Таким образом, врачу необходимо следить за новшествами в немедикаментозных средствах по отказу от курения, для рекомендации пациентам, которые могут облегчить процесс прекращения курения [38]. Показано, что даже заядлые курильщики (ИПЛ ≥ 30), которым осуществлялась медикаментоз-

ная и психологическая помощь в отказе от курения имели в 5 раз больший процент успешного отказа от курения в сравнении с теми, кто пытался бросить самостоятельно [39]. Также полезно ориентировать пациента на круглосуточные бесплатные сервисы, такие как всероссийская телефонная линия помощи в отказе от потребления табака или группа ВКонтакте, где он может получить краткую консультацию и поддержку в отказе от курения. В практическом отношении интересны результаты исследования Перминова А. А. и др. (2011), установивших, что в течение индивидуального года индивидуума, который длится от одного до следующего дня рождения, меняется потребность в курении. Уменьшение тяги к табаку исследователи наблюдали у юношей с 4 по 6 мес. после дня рождения. Авторы рекомендуют проводить антитабачные мероприятия именно в этот период жизни индивидуума, т.к. они будут наиболее эффективны [40].

Заключение

Таким образом, курение значительно повышает риски развития ССЗ и преждевременной смерти. В сочетании с АГ эти риски значительно возрастают среди молодых трудоспособных лиц мужского пола. Цифры АД у курящих пациентов с АГ выше, что обусловлено однонаправленным патогенетическим воздействием курения и АГ на сосудистую стенку, систему МЦ и другие органы-мишени. Врачам следует обращать особое внимание на курящих пациентов с АГ еще и потому, что среди этих лиц низкий комплаенс, который будет препятствовать достижению целевых значений АД. В то же время ввиду методологических сложностей в настоящее время ряд вопросов, касающихся течения АГ у прекративших курить лиц, нуждается в уточнении. Перспективным, на наш взгляд, является изучение течения АГ и состояния органов-мишеней у лиц европейской расы без сопутствующих ССЗ, сахарного диабета 2 типа после стойкого отказа от курения.

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

Литература/References

1. Thuy AB, Blizzard L, Schmidt MD, et al. The association between smoking and hypertension in a population-based sample of Vietnamese men. *J Hypertens.* 2010;28(2):245-50. doi:10.1097/HJH.0b013e32833310e0.
2. Suutari-Jääskö A, Ylitalo A, Ronkainen J, et al. Smoking cessation and obesity-related morbidities and mortality in a 20-year follow-up study. *PLoS One.* 2022;17(12):e0279443. doi:10.1371/journal.pone.0279443.
3. Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF. *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 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4-11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
4. Aksenova AV, Oshchepkova EV, Orlovsky AA, et al. Gender-age peculiarities of smoking and diabetes mellitus role in the development of myocardial infarction in patients with arterial hypertension. *Systemic Hypertension.* 2020;17(4):24-31. (In Russ.) Аксенова А. В., Ощепкова Е. В., Орловский А. А. и др. Гендерно-возрастные особенности роли курения и сахарного диабета

- в развитии инфаркта миокарда у больных артериальной гипертензией. Системные гипертензии. 2020;17(4):24-31. doi:10.26442/2075082X.2020.4.200245.
5. Dolgalev IV, Brazovskaya NG, Ivanova AYU, et al. Influence of arterial hypertension, smoking, and their combination on mortality (according to the results of a 27-year cohort prospective study of the unorganized population of Tomsk). Russian Journal of Cardiology. 2019;(1):32-7. (In Russ.) Долгалёв И.В., Бразовская Н.Г., Иванова А.Ю. и др. Влияние артериальной гипертензии, курения и их сочетания на смертность (по результатам 27-летнего когортного проспективного исследования неорганизованной популяции г. Томска). Российский кардиологический журнал 2019;(1):32-7. doi:10.15829/1560-4071-2019-1-32-37.
6. Gicheva IM, Nikolaeva AA, Otieva EA, et al. Smoking of teenagers and their genetic relatives as the risk factor of cardiovascular diseases development at a young age (family aspects). Sibirskij medicinskij zhurnal. 2011;26(2-1):62-6. (In Russ.) Гичева И.М., Николаева А.А., Отева Э.А. и др. Курение подростков и их кровных родственников как фактор риска развития сердечно-сосудистых болезней в молодом возрасте (семейные аспекты). Сибирский медицинский журнал. 2011;26(2-1):62-6.
7. Chazova IE, Ratova LG. Arterial'naja gipertonija, kurenje, pochki — chto obshhego? Rezul'taty issledovanija IRIS. Sistemnye gipertenzii. 2008;(2):60-3. (In Russ.) Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Артериальная гипертензия, курение, почки — что общего? Результаты исследования ИРИС. Системные гипертензии. 2008;(2):60-3.
8. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines Hypertension. 2020;75:1334-57. doi:10.1161/HYPERTENSION.120.15026.
9. Platonova EV, Fedorova EYu, Gorbunov VM. Office blood pressure: overcoming the problems of diagnosis and control of arterial hypertension treatment. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(8):3263. (In Russ.) Платонова Е.В., Федорова Е.Ю., Горбунов В.М. Офисное артериальное давление: преодоление проблем диагностики и контроля лечения артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(8):3263. doi:10.15829/1728-8800-2022-3263.
10. Sirotnin BZ, Korneeva NV, Yavnaya IK. Vascular effects of "acute" smoking: the role of videobiomicroscopy of the bulbar conjunctiva in studying microcirculation reactions. Regional blood circulation and microcirculation. 2019;18(2):41-8. (In Russ.) Сиротин Б.З., Корнеева Н.В., Явнава И.К. Сосудистые эффекты острого курения: роль видеобиомикроскопии конъюнктивы в изучении реакций микроциркуляции. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019;18(2):41-8. doi:10.24884/1682-6655-2019-18-2-41-48.
11. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 European Society of Hypertension-European of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens. 2013;31:1281-357. doi:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
12. Morillo MG, Amato MC, Cendon Filha SP. Twenty-four hour blood pressure record for smokers and nonsmokers. Arq Bras Cardiol. 2006;87(4):504-11. doi:10.1590/s0066-782x2006001700016.
13. Ohta Y, Kawano Y, Hayashi S, et al. Effects of cigarette smoking on ambulatory blood pressure, heart rate, and heart rate variability in treated hypertensive patients. Clin Exp Hypertens. 2016;38(6):510-3. doi:10.3109/10641963.2016.1148161.
14. Gać P, Poręba R, Poręba M, et al. Effect of environmental exposure to cigarette smoke on blood pressure in 24 hour ambulatory blood pressure monitoring in patients with essential hypertension. Pol Arch Med Wewn. 2014;124(9):436-42. doi:10.20452/pamw.2399.
15. Nikolaev K Yu, Gicheva IM, Lifshits GI, et al. Microcirculatory endothelial — dependent vascular reactivity and conventional risk factors. Bjulleten' SO RAMN. 2006;122(4):63-6. (In Russ.) Николаев К.Ю., Гичева И.М., Лифшиц Г.И. и др. Микроциркуляторная эндотелийзависимая сосудистая реактивность и основные факторы риска. Бюллетень СО РАМН. 2006;122(4):63-6.
16. Podzolkov VI, Bragina AE, Druzhinina NA. Relation of smoking and endothelial dysfunction markers in systemic hypertension. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(5):11-6. (In Russ.) Подзолков В.И., Брагина А.Е., Дружинина Н.А. Взаимосвязь курения и уровня маркеров эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(5):11-6. doi:10.15829/1728-8800-2018-5-11-16.
17. Zairova AR, Oschepkova EV, Rogoz AN. Vasomotor Endothelial Dysfunction in Young Men With Grade 1 Arterial Hypertension. Kardiologiya. 2013;53(7):24-30. (In Russ.) Заирова А.Р., Ощепкова Е.В., Рогоза А.Н. Дисфункция эндотелия у молодых мужчин с артериальной гипертензией 1-й степени. Кардиология. 2013;53(7):24-30.
18. Cuspidi C, Tadic M, Sala C. Blood Pressure, Heart Rate Variability, and Renal Function in Nonsmoker and Smoker Hypertensive Patients. J Clin Hypertens (Greenwich). 2015;17(12):944-6. doi:10.1111/jch.12635.
19. Ostroumova OD, Kopchjonov II, Guseva TF. Smoking as a Risk Factor for Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases: Prevalence, Impact on Prognosis, Possible Smoking Cessation Strategies and their Effectiveness. Part 2. Advantages of Quitting Smoking. Strategies to Quit Smoking. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(1):111-21. (In Russ.) Остроумова О.Д., Копченко И.И., Гусева Т.Ф. Курение как фактор риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний: распространенность, влияние на прогноз, возможные стратегии прекращения курения и их эффективность. Часть 2. Преимущества отказа от курения. Стратегии борьбы с курением. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018;14(1):111-21. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-1-111-121.
20. Gambarian MG, Drapkina OM. Algorithms for smoking-cessation support in health care. "Let me ask You: do You smoke?". Profilakticheskaya Meditsina. 2019;22(3):57-72. (In Russ.) Гамбарян М.Г., Драпкина О.М. Алгоритмы оказания помощи курящим в системе здравоохранения. "Позвольте спросить: Вы курите?". Профилактическая медицина. 2019;22(3):57-72. doi:10.17116/profmed20192203157.
21. Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(4):3235. (In Russ.) Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(4):3235. doi:10.15829/1728-8800-2022-3235.
22. Drapkina OM, Gambarian MG, Kalinina AM, et al. Organization and provision of medical care aimed at stopping tobacco use, treatment of tobacco addiction and the consequences of tobacco use. Voronezh: ООО "Kancetovary", 2019. 66p. (In Russ.) Драпкина О.М., Гамбарян М.Г., Калинина А.М. и др. Организация и оказание медицинской помощи, направленной на прекращение потребления табака, лечение табачной зависимости и последствий потребления табака. Воронеж: ООО "Канцтовары", 2019. 66 с. ISBN 978-5-6043603-3-0.
23. Gambaryan MG, Drapkina OM. Impact of implementation of Tobacco control legislative measures on smoking prevalen-

- ce in 10 Russian Federal Subjects from 2013 to 2018. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2021;24(2):44-51. (In Russ.) Гамбарян М.Г., Драпкина О.М. Эффективность реализации антитабачных законодательных мер в отношении распространенности курения в 10 субъектах Российской Федерации с 2013 по 2018 г. *Профилактическая медицина*. 2021;24(2):44-51. doi:10.17116/profmed20212402144.
24. Gambaryan MG, Kontsevaya AV, Agishina TA, et al. Effectiveness of legislative actions against tobacco smoking regarding the reduction of in-hospital morbidity of angina pectoris and myocardial infarction in Russia as a whole and 10 Russian constituent entities. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(6):2911. (In Russ.) Гамбарян М.Г., Концевая А.В., Агишина Т.А. и др. Оценка эффективности законодательных мер по борьбе с табаком в отношении снижения госпитальной заболеваемости стенокардией и инфарктом миокарда в Российской Федерации и ее 10 субъектах. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(6):2911. doi:10.15829/1728-8800-2021-2911.
25. Napalkov DA. Russian Trial ALGORITHM: Implementation of Combined Antihypertensive and Hypolipidemic Treatment for Clinical Efficacy Achievement in Routine Clinical Practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(6):779-88. (In Russ.) Напалков Д.А. Российская наблюдательная программа АЛГОРИТМ: реализация идеи комбинированной антигипертензивной и гиполипидемической терапии для достижения клинического результата в рутинной клинической практике. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019;15(6):779-88. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-6-779-788.
26. Moiseyeva MV, Viktorova IA, Trukhan DI, et al. The Prognosis of Low Adherence to Therapy of Patients with Arterial Hypertension in the Primary Health Care Stage. *Trudnyj pacient*. 2018;16(3):16-9. (In Russ.) Моисеева М.В., Викторова И.А., Трухан Д.И. и др. Прогноз низкой приверженности к терапии у пациентов с артериальной гипертензией на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. *Трудный пациент*. 2018;16(3):16-9.
27. Mushnikov DL, Gryzdeva AA, Manjugina EA, et al. Technology modification of lifestyle of patients with arterial hypertension. *The Journal of Scientific Articles Health and Education Millennium*. 2017;19(12):113-7. (In Russ.) Мушников Д.Л., Груздева А.А., Манюгина Е.А. и др. Технологии модификации образа жизни больных артериальной гипертензией. *Журнал научных статей "Здоровье и образование в XXI веке"*. 2017;19(12):113-7. doi:10.26787/nydha-2226-7425-2017-19-12-113-117.
28. Gorbunova OB. The Role of Nicotinic Choline Receptors in Formation of Joint Dependence on Nicotine and Ethanol. 1. Nicotinic Choline Receptor and Effects of Nicotine. *Uspеhi sovremennoy biologii*. 2004;124(6):570-80. (In Russ.) Горбунова О.Б. Роль никотиновых холинорецепторов в формировании совместной зависимости от никотина и этанола. I. Никотиновый холинорецептор и эффекты никотина. *Успехи современной биологии*. 2004;124(6):570-80.
29. Barbarash NA, Kuvshinov DY. Smoking and cardiovascular risk factors. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2016;(1):51-4. (In Russ.) Барбараш Н.А., Кувшинов Д.Ю. Курение и фактора сердечно-сосудистого риска. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2016;1:51-4. doi:10.17802/2306-1278-2016-1-51-54.
30. Choi JW, Kim TH, Han E. Smoking Cessation, Weight Change, Diabetes, and Hypertension in Korean Adults. *Am J Prev Med*. 2021;60(2):205-12. doi:10.1016/j.amepre.2020.08.024.
31. Korneeva NV, Sirotn BZ, Sysoeva OV. Comparative characteristics of smoking cessation in patients with hypertension and coronary heart disease. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2019;22(5):54-62. (In Russ.) Корнеева Н.В., Сиротин Б.З., Сысоева О.В. Сравнительные характеристики прекращения курения у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. *Профилактическая медицина*. 2019;22(5):54-62. doi:10.17116/profmed20192205154.
32. Korneeva N, Sirotn B, Sysoeva O, et al. Smoking cessation (clinical and psychological parallels between healthy individuals and patients with cardiovascular diseases). *Vrach*. 2019; 30(11):79-85. (In Russ.) Корнеева Н., Сиротин Б., Сысоева О. и др. Прекращение курения (клинико-психологические параллели между здоровыми лицами и пациентами с сердечно-сосудистыми заболеваниями). *Врач*. 2019;30(11):79-85. doi:10.29296/25877305-2019-11-19.
33. Korneeva NV, Zharskiy SL, Shevtsov BP, et al. Peculiarities of myocardial infarction in smokers. *Far East Medical Journal*. 2018;2:16-22. (In Russ.) Корнеева Н.В., Жарский С.Л., Шевцов Б.П. и др. Особенности течения инфаркта миокарда у курящих. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2018;2:16-22.
34. Streltsova NN, Vasiliev AP. The influence of smoking on the functional state of microcirculation according to laser Doppler flowmetry and clinical anamnestic data of patients with arterial hypertension. *Lazernaya medicina*. 2020;24(4):24-31. (In Russ.) Стрельцова Н.Н., Васильев А.П. Влияние курения на функциональное состояние микроциркуляции по данным лазерной доплеровской флоуметрии и клинико-анамнестические данные больных артериальной гипертензией. *Лазерная медицина*. 2020;24(4):24-31. doi:10.37895/2071-8004-2020-24-4-24-31.
35. Roitman EV, Raskurazhev AA, Lagoda OV, et al. Endothelial dysfunction, platelet aggregation and blood rheological properties in tobacco smokers. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2022;(2):13-22. (In Russ.) Ройтман Е.В., Раскуражев А.А., Лагода О.В. и др. Эндотелиальная дисфункция, агрегация тромбоцитов и реологические свойства крови у курильщиков. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2022;(2):13-22. doi:10.25555/THR.2022.2.1015.
36. Korneeva NV, Sirotn BZ. Microcirculation parameters in hypertensive patients who stopped smoking, depending on the duration of smoking cessation. *Farmateka*. 2019;26(9):67-72. (In Russ.) Корнеева Н.В., Сиротин Б.З. Параметры микроциркуляции у прекративших курить пациентов с АГ в зависимости от давности отказа от курения. *Фарматека*. 2019;26(9):67-72. doi:10.18565/pharmateca.2019.9.67-72.
37. Korneeva NV. Effect of smoking cessation on the parameters of microcirculation in arterial hypertension. *Kazan Medical Journal*. 2019;100(3):402-9. (In Russ.) Корнеева Н.В. Влияние отказа от курения на параметры микроциркуляции при артериальной гипертензии. *Казанский медицинский журнал*. 2019;100(3):402-9. doi:10.17816/KMJ2019-402.
38. Gornyy BE, Bunova AS, Kushunina DV, et al. Evaluation of Russian-language mobile applications designed to support smoking cessation. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2022;25(7):66-72. (In Russ.) Горный Б.Э., Бунова А.С., Кушунина Д.В. и др. Оценка русскоязычных мобильных приложений, предназначенных для поддержки отказа от курения. *Профилактическая медицина*. 2022;25(7):66-72. doi:10.17116/profmed20222507166.
39. Lin C-J, Huang W-H, Hsu C-Y, et al. Smoking Cessation Rate and Its Predictors among Heavy Smokers in a Smoking-Free Hospital in Taiwan. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(24):12938. doi:10.3390/ijerph182412938.
40. Perminov AA, Kuvshinov DJu, Barbarash NA. Individual'nyy god i kurenie junoshej. Germany, Saarbrücken: Lambert Academic Publishing, 2011. 113 p. (In Russ.) Перминов А.А., Кувшинов Д.Ю., Барбараш Н.А. Индивидуальный год и курение юношей. Саарбрюкен: LAP LAMBERT, 2011. 113 с. ISBN: 978-8454-1504-8.

Аэробные тренировки в водной среде в программах кардиореабилитации

Персиянова-Дуброва А. Л., Бубнова М. Г., Матвеева И. Ф., Аронов Д. М.

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

Аэробные тренировки в водной среде можно рассматривать как дополнительный метод физических упражнений в реабилитации пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В обзорной статье рассматриваются физиологические эффекты водных тренировок, возможность их применения у разных категорий кардиологических больных, дискутируются преимущества их применения, особенности дозирования нагрузки и мониторинга ее интенсивности в водной среде. Обсуждаются практические аспекты применения водных аэробных тренировок, приводятся данные научных исследований о безопасности и эффективности включения водных тренировок в программы кардиореабилитации.

Ключевые слова: кардиореабилитация, аэробные физические тренировки, водные тренировки, тренировки в водной среде.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 24/10-2023

Рецензия получена 31/10-2023

Принята к публикации 02/11-2023



Для цитирования: Персиянова-Дуброва А. Л., Бубнова М. Г., Матвеева И. Ф., Аронов Д. М. Аэробные тренировки в водной среде в программах кардиореабилитации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(10):3808. doi:10.15829/1728-8800-2023-3808. EDN TNBMCU

Water aerobic training in cardiac rehabilitation programs

Persyanova-Dubrova A. L., Bubnova M. G., Matveeva I. F., Aronov D. M.

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

Water aerobic training can be considered as an additional method of exercise in the rehabilitation of cardiovascular patients. The review examines the physiological effects of water training, the potential of its use in different categories of cardiac patients, its advantages, dosing the load and monitoring its intensity in the aquatic environment. The practical aspects of aqua aerobic training are discussed, and research data on its safety and effectiveness in cardiac rehabilitation programs is provided.

Keywords: cardiac rehabilitation, aerobic exercise, aquatic training, water aerobic training.

Relationships and Activities: none.

Persyanova-Dubrova A. L. ORCID: 0000-0002-8508-5327, Bubnova M. G. ORCID: 0000-0003-2250-5942, Matveeva I. F.* ORCID: 0000-0002-4356-7264, Aronov D. M. ORCID: 0000-0003-0484-9805.

*Corresponding author:

imatveeva@gnicpm.ru

Received: 24/10-2023

Revision Received: 31/10-2023

Accepted: 02/11-2023

For citation: Persyanova-Dubrova A. L., Bubnova M. G., Matveeva I. F., Aronov D. M. Water aerobic training in cardiac rehabilitation programs. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(10):3808. doi:10.15829/1728-8800-2023-3808. EDN TNBMCU

АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КР — кардиореабилитация, ЛЖ — левый желудочек, МПК — максимальное потребление кислорода, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной заболеваемости и высокой

смертности в мире [1]. Малоподвижный образ жизни — один из факторов риска, предрасполагающий к развитию и прогрессированию ССЗ. Регулярная

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: imatveeva@gnicpm.ru

[Персиянова-Дуброва А. Л. — к.м.н., с.н.с. отдела реабилитации и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-8508-5327, Бубнова М. Г. — д.м.н., профессор, руководитель отдела реабилитации и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0003-2250-5942, Матвеева И. Ф.* — н.с. отдела реабилитации и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-4356-7264, Аронов Д. М. — д.м.н., г.н.с. отдела реабилитации и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0003-0484-9805].

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

- Программы кардиореабилитации рассматриваются как эффективное средство вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.
- Водные тренировки могут быть использованы в кардиореабилитации как альтернатива или дополнение к классическим аэробным физическим тренировкам.

Что добавляют результаты исследования?

- Водные тренировки обладают рядом преимуществ.
- Методические рекомендации по этому виду аэробной нагрузки в кардиореабилитации должны быть адаптированы с учетом особенностей физиологического ответа в водной среде.
- Необходимы дополнительные исследования для разработки отечественных рекомендаций по использованию водных физических тренировок в программах кардиореабилитации, определения показаний и противопоказаний к их проведению.

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

- Cardiac rehabilitation programs are considered an effective means of secondary prevention of cardiovascular diseases.
- Aquatic training can be used in cardiac rehabilitation as an alternative or complement to classical aerobic exercise.

What might this study add?

- Water training has a number of benefits.
- Guidelines for this type of aerobic exercise in cardiac rehabilitation should be adapted taking into account the characteristics of the physiological response in the aquatic environment.
- Additional research is needed to develop Russian guidelines for the use of aquatic exercise in cardiac rehabilitation programs, to determine indications and contraindications for their implementation.

физическая активность связана со значительной пользой для здоровья и значительно более низким риском ССЗ. Известно, что уровень смертности обратно пропорционален уровню кардиореспираторной подготовленности даже при наличии других предикторов сердечно-сосудистой смерти, таких как курение, гипертония и гиперлипидемия [2].

Положительные эффекты применения физических тренировок у пациентов кардиологического профиля широко изучены. Программы кардиореабилитации (КР), основанные на физических упражнениях, играют большую роль во вторичной профилактике: снижают сердечно-сосудистую смертность и количество госпитализаций, а также улучшают физиологическое и психологическое благополучие пациентов с ССЗ [3, 4].

Аэробные упражнения оказывают влияние на факторы риска ССЗ, такие как малоподвижный образ жизни, ожирение и артериальная гипертензия, а также способствуют улучшению перфузии миокарда и снижению его потребности в кислороде. Положительные эффекты физических нагрузок реализуются через влияние на липиды плазмы (снижение уровня холестерина в составе атерогенных липопротеинов), чувствительность к инсулину, функциональную адаптацию сердца и сосудов [5, 6].

Традиционно в КР используются контролируемые тренировки на велоэргометре или тредмиле длительностью 30–60 мин, проводимые 2–3 раза в нед. [7]. Возможно также использование других видов аэробной нагрузки: тренирующей ходьбы,

степ-тренировок, танцев, динамических практик йоги т.д. [8–11]. Физические тренировки для этих пациентов могут быть проведены и в водной среде.

Цель — в обзорной статье рассматриваются физиологические механизмы водных тренировок, принципы их применения у разных категорий кардиологических больных, особенности дозирования нагрузки и мониторинга ее интенсивности в водной среде для обеспечения максимальной эффективности и безопасности водных тренировок при включении их в программы КР.

Материал и методы

Поиск проведен в электронных базы данных Medline/PubMed, PEDro database, Cochrane Library и e-library за период май 2023–сентябрь 2023гг на английском и русском языках по ключевым словам water-based exercise, aquatic exercise, aquatic therapy, coronary artery disease, cardiac rehabilitation, водные тренировки, тренировки в водной среде, тренировки в условиях водной иммерсии, тренировки в бассейне, кардиореабилитация.

Физиологические механизмы погружения в воду и нагрузки в водной среде

При погружении в воду на организм действует гидростатическое давление, вызывающее существенное изменение гемодинамики. Кровь перераспределяется в грудную клетку, увеличивается преднагрузка, снижается периферическое сосудистое сопротивление [12, 13]. Внутригрудной объем крови увеличивается на ~700 мл, что по закону Франка-Старлинга (чем больше растягивается сердечное волокно, тем сильнее сокращение миокарда) сопровождается повышением ударного объема на 30–35%. Центральная гиперволемиа активирует

механорецепторы, происходит нейрогормональная адаптация: повышается выделение предсердного натрийуретического фактора, подавляется активность гормонов-констрикторов (ренина, ангиотензина II, альдостерона и вазопрессина), вследствие чего увеличивается экскреция жидкостей и электролитов и снижается общее периферическое сосудистое сопротивление [14]. При погружении в воду частота сердечных сокращений (ЧСС) уменьшается, при этом сердечный выброс возрастает за счет увеличения ударного объема.

Снижение ЧСС связывают с различными факторами:

- 1) рефлекс ныряльщика,
- 2) воздействие гидростатического давления (компрессия облегчает венозный возврат к сердцу, которому нужно выполнять меньше работы),
- 3) снижение симпатической активности [14],
- 4) изменение терморегуляции в водной среде (вода охлаждает тело более эффективно, чем воздух).

Степень урежения ритма сердца зависит от температуры воды. Средний диапазон снижения ЧСС, по данным разных исследований, составляет 8-17 уд./мин, разница эта уменьшается по мере увеличения температуры воды.

В исследованиях показано, что ЧСС во время водных тренировок ниже по сравнению с упражнениями той же интенсивности на суше [15, 16]. Во время выполнения упражнений на суше ЧСС увеличивается по мере повышающейся из-за работы мышц температуры тела и выделяющегося при этом тепла. Однако в прохладной воде организм легче теряет это тепло, тем самым уменьшая вызванное теплом увеличение ЧСС.

Чем выше температура, тем меньше регистрируемая разница ЧСС. При температуре воды $>31^{\circ}\text{C}$ ЧСС в воде аналогична зарегистрированной для подобных упражнений на суше [17]. Стоит отметить, что аэробные упражнения в воде такой температуры не проводятся из-за риска перегрева.

Более низкая ЧСС в воде объясняется не только температурой воды, но и гидростатическим давлением (воздействие которого увеличивается с глубиной погружения).

Степень изменения сердечного ритма также связана с интенсивностью и видом выполняемых упражнений. Данные исследований указывают, что чем выше интенсивность аэробных упражнений, тем больше разница в пульсе между водными тренировками и тренировками на суше; по мере того, как интенсивность приближается к максимальному усилию, разница по ЧСС снижается. Svedenhag J, et al. (1992) сообщили, что реакция сердечного ритма при глубоководном беге оставалась такой же, как на суше при более низкой интенсивности и была ниже при тренировках с более высокой интенсивностью [18].

Эффекты водных тренировок

Проведенные исследования позволяют заключить, что, несмотря на особенности реакции сердечно-сосудистой системы на тренирующие нагрузки в водной среде, у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) водные тренировки при правильной технике и интенсивности обеспечивают достаточный кардиоваскулярный ответ для получения тренирующего эффекта [19].

В метаанализе, оценивающем влияние водных тренировок на максимальное потребление кислорода (МПК) [20], показано его увеличение на 20,1% у тренирующихся в водной среде при сравнении с нетренирующимися.

Водные тренировки увеличили МПК на 3,4 мл/кг/мин (95% доверительный интервал: 2,3-4,5; I^2 0%; 5 исследований, $n=167$), время выполнения нагрузки на 0,6 мин (95% доверительный интервал: 0,1-1,1; $I^2=0\%$; 3 исследования, $n=69$). При этом водные тренировки увеличивали МПК более выражено, чем тренировки в зале (средняя разница 3,08 мл/кг/мин). Показателем адаптации сердечно-сосудистой системы к нагрузке являются продемонстрированные в исследованиях уменьшение ЧСС покоя и увеличение субмаксимальной ЧСС и времени нагрузки при выполнении нагрузочного теста после курса водных тренировок.

Водные тренировки улучшают липидный профиль, оказывают положительное влияние на жировую массу тела и углеводный обмен. В исследовании Volaklis KA, et al. (2007) сравнили 3-недельные тренировки в 3 группах (водные, классические тренировки в зале и группа сравнения). У пациентов, тренировавшихся в бассейне, время выполнения нагрузочной пробы увеличилось, как и у тренировавшихся в зале (+11,7 и +8,1%, соответственно), достоверно снизился уровень общего холестерина и триглицеридов и произошел рост мышечной силы, в отличие от контрольной группы, пациенты которой не тренировались [21]. Возможность увеличивать мышечную силу является важным дополнительным свойством водных тренировок, этот эффект достигается благодаря свойству воды оказывать сопротивление движениям конечностей. В исследовании Teffaha D, et al. (2011) сравнивались результаты водной и традиционной программы тренировок с включением элементов резистивного тренинга у кардиологических пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, чрескожные коронарные вмешательства и коронарное шунтирование [22]. Показано, что водная программа, как и обычные тренировки, улучшает физическую работоспособность, мышечную силу и липидный спектр у этой категории пациентов по сравнению с контрольной группой.

В исследовании Mourot L, et al. (2009) выявлено влияние водных тренировок на эндотелиальную функцию кардиологических больных: при использовании водных упражнений в реабилитационной программе у стабильных пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и ИБС с сохраненной функцией левого желудочка (ЛЖ) на фоне улучшения кардиореспираторной формы отмечалось увеличение концентрации в плазме уровня нитрата (основного метаболита оксида азота) [23]. По мнению авторов, такие изменения могут быть связаны с улучшением функции эндотелия и иметь важное значение для здоровья пациентов. Также есть данные о снижении концентрации мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP) у пациентов на фоне водных тренировок, в отличие от классических [24].

В исследовании, посвященном изучению гипотензивного эффекта водных тренировок у пациентов пожилого возраста с гипертонической болезнью, было показано, что при суточном мониторингировании артериального давления (АД) дневные значения систолического АД были достоверно ниже у пациентов группы водных тренировок, чем у пациентов, занимавшихся в зале (-10,58 vs -3,5 мм рт.ст., $p=0,04$). Кроме того, посттренировочная гипотензия у них была более выраженной и продолжительной, чем в группе сравнения, и они имели более низкие цифры максимальной ЧСС и диастолического АД при нагрузочном тесте на велоэргометре, проведенном после курса тренировок [25].

В ряде исследований показана безопасность водных аэробных тренировок у больных ИБС: разницы по частоте возникновения симптомов (боль, депрессия сегмента ST, аритмии) при сравнении тренировок в водной среде и на суше не выявлено [26, 27].

Преимущества водных тренировок

Самое большое преимущество водной среды — снижение нагрузки на опорно-двигательный аппарат. Сила выталкивания обеспечивает значительное снижение массы тела, что имеет значение для пациентов с заболеваниями суставов, доля которых среди кардиологических больных 40–64 лет составляет 30%, а в более старшей возрастной группе ~50% [28, 29].

- Из-за низкой травматичности это идеальная форма физических упражнений для людей, которые не могут безопасно тренироваться в зале из-за детренированности, нарушений координации или ортопедических ограничений.

- Свойство воды оказывать сопротивление движениям конечностей позволяет вносить в аэробную тренировку резистивный компонент, способствующий увеличению мышечной силы. Степень силовой нагрузки можно варьировать путем изменения скорости движения конечностей и за счет специальных приспособлений (перчатки, весла).

- В водной среде при выполнении нагрузки происходит изменение теплового обмена, т.к. вода удаляет излишки тепла более эффективно, чем воздух. При водной тренировке пациенты с ожирением и избыточной массой тела испытывают значительно меньший тепловой стресс.

- Групповые занятия в водной среде положительно влияют на эмоциональный статус пациентов, способствуют их социализации и повышают мотивацию и приверженность занятиям [30].

Правила применения водных тренировок у кардиологических пациентов

У кардиологических больных необходимо соблюдать следующие правила проведения тренировок в водной среде:

- температура воды должна находиться в диапазоне от 28 до 30° С для исключения охлаждения или перегрева,
- степень погружения — уровень до мечевидного отростка (1,20 м — 1,30 м),

- тренировки проводятся 2–3 раза в нед., в остальные дни недели пациентам рекомендуют тренироваться самостоятельно дома (например, заниматься дозированной ходьбой),

- мониторинг интенсивности нагрузки проводят по ЧСС с учетом более низких ее значений в водной среде; при расчете целевой ЧСС либо отнимают 13 от полученных значений верхней и нижней границы тренировочного интервала, либо в формулу Карвонена подставляют индивидуально замеренную разницу пульса на суше и в воде ($\text{ЧСС}_{\text{тренировочная}} = (\text{ЧСС}_{\text{макс}} - \text{ЧСС}_{\text{покая}}) \times \% \text{ нагрузки} + \text{ЧСС}_{\text{покая}}$) [30].

Возможность использования водных тренировок у пациентов с ХСН

Совсем недавно даже к возможности простого погружения в воду больных с ХСН относились настороженно, т.к. считалось, что возникающее при погружении увеличение венозного возврата может вызвать перегрузку адаптивных механизмов и привести к декомпенсации. Однако исследования показали, что водные тренировки безопасны для стабильных пациентов с ХСН I–II функ-

ционального класса по Нью-Йоркской классификации (NYHA — New-York Heart Association). Пациенты со сниженной функцией ЛЖ, находящиеся в стабильном клиническом состоянии, способны адекватно увеличить сердечный выброс во время контролируемого погружения в воду в основном за счет повышения ЧСС [31].

Погружение вызывает ряд патогенетически значимых благоприятных физиологических реакций: подавление выделения гормонов-констрикторов, снижение общего периферического сопротивления сосудов, а использование упражнений, направленных на увеличение мышечной силы, позволяет бороться с мышечной дисфункцией у этих больных [32]. В ряде исследований показано, что водные тренировки у стабильных пациентов с умеренной ХСН (I–II функциональный класс по NYHA) повышают МПК, мышечную силу, физическую работоспособность, фракцию выброса ЛЖ, качество жизни [22, 32].

Дозирование нагрузки и мониторинг при проведении водных тренировок

Подбор программы водных тренировок осуществляется в зависимости от клинического статуса пациента, наличия коморбидных состояний, уровня его физической активности; подбирается программа, адаптированная к индивидуальным потребностям пациентов, в диапазоне от низкоинтенсивных упражнений на основе ходьбы до высокоинтенсивных, например, глубоководная аэробика.

Пациенты с низкими функциональными способностями или с ортопедическими ограничениями могут получить пользу от водной программы, включающей стретчинг, низкоинтенсивную аэробику с элементами силового тренинга, ходьбу. Ходьба в воде подходит для большинства пациентов. Как только пациент почувствует себя достаточно комфортно и освоит ходьбу, ее можно разнообразить, например, ходить высоко поднимая колени или включить одновременные движения рук. Стабильные пациенты низкого риска могут заниматься видами водных тренировок, требующими более высокого уровня навыков и физической подготовки. Пример программы [33]: тренировка продолжительностью 45 мин состоит из вводного (5 мин), основного (30 мин) и заключительного периодов (10 мин). Вводная часть: разные виды ходьбы. Основная часть занятия: базовые стандартные упражнения аэробной направленности: бег на месте (поочередное сгибание ног в тазобедренных суставах); прыжки на месте с поочередным сведением и разведением ног во фронтальной плоскости; прыжки на месте с поочередным сведением и разведением ног в сагиттальной плоскости; махи ногами вперед-назад (в сагиттальной плоскости) и в стороны (во фронтальной плоскости); выпады в прыжке с наклоном корпуса в сагиттальной плоскости (с поочередной сменой ног). Заключительная часть: упражнения на координацию, динамические растягивающие и дыхательные упражнения. В основе комплекса стандартные базовые упражнения, не требующие высокой двигательной подготовленности. При необходимости в комплекс можно добавлять упражнения на баланс и развитие мышечной силы, подстраиваясь под запросы пациентов с ограничениями.

Поскольку для кардиологических пациентов особенно важно оставаться в пределах рекомендованных врачом безопасных порогов тренирующей ЧСС во время физических упражнений, необходимо продумать, как

обеспечить мониторинг в водной среде. Поскольку не всегда есть возможность использовать водоустойчивые мониторы сердечного ритма, важно обучить пациента мануальному определению ЧСС, делать паузы для контроля ЧСС каждые 10 мин, понимать особенности регуляции сердечного ритма в водной среде, а также использовать дополнительные методы контроля интенсивности — например, шкалу Борга [30, 33].

Обсуждение

На сегодняшний день накоплен определенный опыт применения водных тренировок у пациентов с ССЗ. Однако к представленным данным следует относиться с осторожностью. Во-первых, в связи с небольшим количеством проведенных исследований, во-вторых, из-за разных методологических подходов и их качества и, как следствие, высокого уровня систематической ошибки. Имеющиеся исследования отличаются небольшим количеством участников, не все рандомизированы, не все имеют группу сравнения, в них используется разная продолжительность тренировок, разные виды активности, нагрузка разной интенсивности и на разной глубине. Эти методологические ограничения обязательно должны приниматься во внимание. Однако данные метаанализа, опубликованного в 2020 г в *European Journal of Preventive Cardiology*, Европейского общества кардиологов [34] позволяют авторам рекомендовать водные аэробные физические тренировки средней интенсивности в качестве дополнительного метода упражнений при реабилитации отдельных пациентов с ССЗ, особенно для пациентов с ИБС и сопутствующими заболеваниями опорно-двигательного аппарата.

В первую очередь речь идет о пациентах низкого риска с исходно хорошей физической работоспособностью и сохранной функцией ЛЖ (фракция выброса ЛЖ $\geq 50\%$) без нарушений ритма и проводимости, ишемии, коморбидности. При этом тренировки должны проводиться под врачебным контролем. Авторы подчеркивают необходимость дальнейшего изучения применения водных аэробных тренировок в программах КР: проведения качественных рандомизированных клинических исследований на больших выборках.

Аэробные тренировки в условиях водной иммерсии могут использоваться в программах вторичной профилактики для улучшения мотивации пациентов и повышения приверженности. Из-

вестно, что только ~30% пациентов завершают программу тренировок в рамках КР [35]. Для повышения привлекательности занятий, вовлечения большего количества участников и улучшения приверженности можно предоставить пациентам альтернативу в виде водных групповых тренировок. По данным метаанализа Graetz B, et al. (6 исследований) [36] продемонстрирован высокий уровень приверженности кардиологических пациентов, проходящих КР, программе водных тренировок: только один человек выбыл по всем исследованиям. Таким образом, водные тренировки могут помогать преодолевать барьеры, улучшая комплаенс и результаты реабилитации.

Существуют рекомендации по проведению аэробных тренировок в КР [3, 7]. Из-за разницы физиологической реакции, развивающейся в ответ на выполнение нагрузки в воде и на земле, просто экстраполировать рекомендации по назначению нагрузки на водные виды активности невозможно. Необходима разработка отечественных рекомендаций по назначению водных физических тренировок пациентам с ССЗ с определением показаний и противопоказаний, проработкой вопросов дозирования и мониторинга тренирующей нагрузки.

Заключение

Учитывая безопасность и эффективность водных тренировок под наблюдением, их можно рассматривать как дополнительный метод физических упражнений в реабилитации отдельных пациентов с ССЗ, особенно пациентов с ИБС и сопутствующими заболеваниями, которые не могут заниматься классическими видами аэробных тренировок, используемыми в КР. Показана безопасность контролируемых водных тренировок у этой категории пациентов, однако методические рекомендации по этому виду аэробной нагрузки в КР должны быть адаптированы. Понимание разных техник, особенностей физиологического ответа, методов мониторинга и выбора снаряжения позволяет эффективно и безопасно включать разные формы водной аэробной нагрузки в программы КР, расширив арсенал ее методов.

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

Литература/References

1. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;22;76(25):2982-3021. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.010.
2. Ambrosetti M, Abreu A, Corrà U, et al. Secondary prevention through comprehensive cardiovascular rehabilitation: From knowledge to implementation. 2020 update. A position paper from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;2047487320913379. doi:10.1177/2047487320913379.
3. Blair SN, Kampert JB, Kohl HW 3rd, et al. Influences of cardiorespiratory fitness and other precursors on cardiovascular disease and all-cause mortality in men and women. *JAMA*. 1996; 276:205-10. doi:10.1001/jama.1996.03540030039029.

4. Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, et al. Exercise-Based Cardiac Rehabilitation for Coronary Heart Disease: Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67(1):1-12. doi:10.1016/j.jacc.2015.10.044.
5. Aronov DM. Cardiac Rehabilitation. Geotar-media, 2021. p.464. (In Russ.) Аронов Д. М. Кардиореабилитация. Гэотар-медиа, 2021. p. 464. ISBN: 978-5-9704-6218-8.
6. Bubnova MG, Aronov DM. Methodic recommendations. Maintaining physical activity of those with limitations in health. Edited by SA Boytsov. *CardioSomatics*. 2016;7(1):5-50. (In Russ.) Бубнова М. Г., Аронов Д. М. Методические рекомендации. Обеспечение физической активности граждан, имеющих ограничения в состоянии здоровья. Под редакцией С. А. Бойцова. *Кардиосоматика*. 2016;7(1):5-50.
7. Aronov DM, Bubnova MG, Barbarash OL, et al. Acute ST elevation myocardial infarction: aftercare and secondary prevention. National Russian guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;(1):6-52. (In Russ.) Аронов Д. М., Бубнова М. Г., Барбараш О. Л. и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика. Российский кардиологический журнал. 2015;(1):6-52. doi:10.15829/1560-4071-2015-1-6-52.
8. Bruce C, Achan V, Rathore S. Yoga-Based Cardiac Rehabilitation: Current Perspectives from Randomized Controlled Trials in Coronary Artery Disease. *Vasc Health Risk Manag*. 2021;17:779-89. doi:10.2147/VHRM.S286928.
9. Bubnova MG, Aronov DM, Makhinova MM, et al. Clinical efficacy of a personalized exercise program in the rehabilitation of patients with atrial fibrillation after radiofrequency ablation. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5098. (In Russ.) Бубнова М. Г., Аронов Д. М., Махинова М. М. и др. Клиническая эффективность персонализированной программы физических тренировок в реабилитации пациентов с фибрилляцией предсердий после операции радиочастотной абляции. Российский кардиологический журнал. 2022;27(7):5098. doi:10.15829/1560-4071-2022-5098.
10. Volodina KA, Linchak RM, Achkasov EE, et al. Effectiveness of Nordic walking in patients after acute coronary syndrome. *CardioSomatics*. 2017;8(1):20. (In Russ.) Володина К. А., Линчак Р. М., Ачкасов Е. Е. и др. Эффективность скандинавской ходьбы у пациентов, перенесших острый коронарный синдром. *Кардиосоматика*. 2017;8(1):20. doi:10.26442/CS45351.
11. Pomeshkina SA, Loktionova EB, Arkhipova NV, Barbarash OL. The effectiveness of home physical training and adherence to treatment in patients undergoing coronary bypass surgery. *Cardiologia*. 2017;57(1):23-9. (In Russ.) Помешкина С. А., Локтионова Е. Б., Архипова Н. В., Барбараш О. Л. Эффективность домашних физических тренировок и приверженность к лечению у пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию. *Кардиология*. 2017;57(1):23-9. doi:10.18565/cardio.2017.1.23-29. EDN XVGQET.
12. Pendergast DR, Moon RE, Krasney JJ, et al. Human Physiology in an Aquatic Environment. *Compr Physiol*. 2015;5(4):1705-50. doi:10.1002/cphy.c140018.
13. Mourot L, Bouhaddi M, Gandelin E, et al. Cardiovascular autonomic control during short-term thermoneutral and cool head-out immersion. *Aviat Space Environ Med*. 2008;79(1):14-20. doi:10.3357/asm.2147.2008.
14. Heithold K, Glass S. Variations in heart rate and perception of effort during land and water aerobics in older women. *J Exerc Physiol Online*. 2002;5:22-8.
15. Krueel LF, Beilke DD, Kanitz AC, et al. Cardiorespiratory responses to stationary running in water and on land. *J Sports Sci Med*. 2013;12(3):594-600. PMID: 24149170.
16. Hall JBD, O'Hare P. The physiology of immersion. *Physiotherapy*. 1990;76(9):517-21.
17. Sheldahl LM, Tristani FE, Clifford PS, et al. Effect of head-out water immersion on cardiorespiratory response to dynamic exercise. *J Am Coll Cardiol*. 1987;10(6):1254-8. doi:10.1016/s0735-1097(87)80127-4.
18. Svedenhag J, Seger J. Running on land and in water: comparative exercise physiology. *Med Sci Sports Exerc*. 1992;24(10):1155-60. PMID: 1435164.
19. Guimarães ALA, Gomes-Neto M, Conceição LSR et al. Water-Based Exercises on Peak Oxygen Consumption, Exercise Time, and Muscle Strength in Patients with Coronary Artery Disease: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Cardiovasc Ther*. 2023;2023:4305474. doi:10.1155/2023/4305474.
20. Scheer A, Shah A, Ito Ramos de Oliveira B, et al. Twelve weeks of water-based circuit training exercise improves fitness, body fat and leg strength in people with stable coronary heart disease: a randomised trial. *J Physiother*. 2021;67(4):284-90. doi:10.1016/j.jphys.2021.08.012.
21. Volaklis KA, Spassis AT, Tokmakidis SP. Land versus water exercise in patients with coronary artery disease: effects on body composition, blood lipids, and physical fitness. *Am Heart J*. 2007;154(3):560.e1-6. doi:10.1016/j.ahj.2007.06.029.
22. Teffaha D, Mourot L, Vernochet P, et al. Relevance of water gymnastics in rehabilitation programs in patients with chronic heart failure or coronary artery disease with normal left ventricular function. *J Card Fail*. 2011;17(8):676-83. doi:10.1016/j.cardfail.2011.04.008.
23. Laurent M, Daline T, Malika B, et al. Training-induced increase in nitric oxide metabolites in chronic heart failure and coronary artery disease: an extra benefit of water-based exercises? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16(2):215-21. doi:10.1097/HJR.0b013e3283292fct.
24. Vasić D, Novaković M, Božić Mijovski M, et al. Short-Term Water- and Land-Based Exercise Training Comparably Improve Exercise Capacity and Vascular Function in Patients After a Recent Coronary Event: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Front Physiol*. 2019;10:903. doi:10.3389/fphys.2019.00903.
25. Júnior FA, Gomes SG, da Silva FF, et al. The effects of aquatic and land exercise on resting blood pressure and post-exercise hypotension response in elderly hypertensives. *Cardiovasc J Afr*. 2020;31(3):116-22. doi:10.5830/CVJA-2019-051.
26. Fernhall B, Congdon K, Manfredi T. ECG response to water and land based exercise in patients with cardiovascular disease. *J Cardiopulm Rehabil*. 1990;10:5-11. doi:10.1097/00008483-199001000-00001.
27. McMurray R, Fieselman C, Avery E, et al. Exercise hemodynamics in water and on land in patients with coronary artery disease. *J Cardiopulm Rehabil*. 1988;8:69-75.
28. Sewell J, Hussain SM, Wang Y, et al. Association between arthritis and cardiovascular risk factors in community-based adults: an opportunity to target cardiovascular risk. *BMC Cardiovasc Disord*. 2022;22(1):232. doi:10.1186/s12872-022-02674-x.
29. Kerola AM, Rollefstad S, Semb AG. Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Rheumatoid Arthritis: Impact of Inflammation and Antirheumatic Treatment. *Eur Cardiol*. 2021;16:e18. doi:10.15420/ecr.2020.44.
30. Aquatic Exercise Association (AEA). Aquatic fitness professional manual. 2017. 7th ed. Human Kinetics, Champaign, IL. 420 p. ISBN 1492533742.
31. Schega L, Claus G, Almeling M, et al. Cardiovascular responses during thermoneutral, head-out water immersion in patients with coronary artery disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2007;27(2):76-80. doi:10.1097/01.HCR.0000265033.11930.99.

32. Mourot L, Teffaha D, Bouhaddi M, et al. Exercise rehabilitation restores physiological cardiovascular responses to short-term head-out water immersion in patients with chronic heart failure. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2010;30(1):22-7. doi:10.1097/HCR.0b013e3181c8595c.
33. Persiyanova-Dubrova AL, Marphina TV, Badalov NG. Water aerobics training: selection and control of the exercise intensity using the Borg scale. *Voprosy kurortologii, fizioterapii, i lechebnoi fizicheskoi kultury.* 2021;98(2):39-44. (In Russ.) Персиянова-Дуброва А.Л., Марфина Т.В., Бадалов Н.Г. Водные аэробные тренировки: выбор и контроль интенсивности упражнений с помощью шкалы Борга. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры.* 2021;98(2):39-44. doi:10.17116/kurort20219802139.
34. Cugusi L, Manca A, Bassareo PP, et al. Supervised aquatic-based exercise for men with coronary artery disease: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27(19):2387-92. doi:10.1177/2047487319878109.
35. Ritchey MD, Maresh S, McNeely J, et al. Tracking Cardiac Rehabilitation Participation and Completion Among Medicare Beneficiaries to Inform the Efforts of a National Initiative. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2020;13(1):e005902. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.119.005902.
36. Graetz B, Sullivan M, Robertson T. Do hydrotherapy exercise programmes improve exercise tolerance and quality of life in patients with chronic heart failure? A systematic review. *Zealand Journal of Physiotherapy.* 2015;43(2):64-71. doi:10.15619/NZJP/43.2.07.

51 МИЛЛИОН РОССИЯН ИМЕЮТ
ПОВЫШЕННОЕ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ¹

87%

больных АГ в России находятся
в группе высокого СС-риска²



КОРРЕКЦИЯ ФАКТОРОВ РИСКА ПОЗВОЛЯЕТ СНИЗИТЬ
КАРДИОВАСКУЛЯРНУЮ СМЕРТНОСТЬ³

АГ — Артериальная гипертензия. **СС-риск** — сердечно-сосудистый риск.

1. Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Куценко В. А., Имаева А. Э., Капустина А. В., Муромцева Г. А., Евстифеева С. Е., Максимов С. А., Карамнова Н. С., Яровая Е. Б., Кулакова Н. В., Калачикова О. Н., Черных Т. М., Белова О. А., Артамонова Г. В., Индукаева Е. В., Гринштейн в. И., вибис Р. А., Дупляков Д. В., Ротарь О. П., Трубачева И. А., Серебрякова В. Н. Ефанов А. И., Конради А. О., Бойцов С. А., Драпкина О. М. 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: 10.15M29/172M-MM00-2021-3003 2. Наварова Е. К., Муфтеева Э. Т., Кобалава К. Д. Риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией: эволюция взглядов. Российский университет дружбы народов, Москва, Россия. Артериальная гипертензия. ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ, 2009; 15 (3). 3. Управляемые факторы риска, влияющие на смертность населения [Электронный ресурс] /Т. П. Сабгайда, А. Е. Иванова / под ред. Е. И. Аксеновой – Электрон. текстовые дан. – М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2022. – URL: <https://niiroz.ru/moskovskaya-meditsina/izdaniya-nii/obzory>– Загл. с экрана. – 66 с. ISBN 978-5-907547-43-8

Информация предназначена исключительно для работников здравоохранения.

АО «Санофи Россия»

125009, Россия, г. Москва, ул. Тверская, д. 22

Тел.: +7 (495) 721-14-00

www.sanofi.ru