

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>

№ 12, 2023

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Российское общество
профилактики
неинфекционных
заболеваний

Российское
кардиологическое общество
Национальный медицинский
исследовательский центр
терапии и профилактической
медицины

**Научно-практический
рецензируемый
медицинский журнал**

Журнал зарегистрирован Министерством РФ
по делам печати, телерадиовещания и средств
массовых коммуникаций 30.11.2001 г.
(Свидетельство ПИ № 77-11335)

Журнал с открытым доступом

Журнал включен в Перечень ведущих научных
журналов и изданий ВАК

Журнал включен в Scopus, DOAJ
Российский индекс научного цитирования (ядро),
RSCI (Russian Science Citation Index)

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

Правила публикации авторских материалов
и архив номеров: <https://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: 28.12.2023

Цена свободная

©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Основан в 2002 г.

Том 22 12'2023

Главный редактор

Драпкина О. М. (Москва, Россия)

Заместители главного редактора

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

Редакционная коллегия

Научный редактор

Метельская В. А. (Москва, Россия)

Ответственный секретарь

Кутишенко Н. П. (Москва, Россия)

Рабочая группа

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

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

Комаров А. Л. (Москва, Россия)
Концевая А. В. (Москва, Россия)
Томас Люшер (Лондон, Великобритания)
Мамедов М. Н. (Москва, Россия)
Марцевич С. Ю. (Москва, Россия)
Небиеридзе Д. В. (Москва, Россия)
Недогода С. В. (Волгоград, Россия)
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:
<https://cardiovascular.elpub.ru>

Submit a manuscript:
<https://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, Protopopovsky per., 6
www.onebook.ru

Font's license № 180397 от 21.03.2018

©CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

founded in 2002

Vol.22 12'2023

Editor-In-Chief

Oxana M. Drapkina (Moscow, Russia)

Deputy Chief Editors

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

Editorial Board

Senior editor

Victoria A. Metelskaya (Moscow, Russia)

Executive Secretary

Natalia P. Kutishenko (Moscow, Russia)

Content Editors

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

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

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

Professional education

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

Deputy Chief Editor

Svetlana Y. Astanina (Moscow, Russia)

Editorial office

Editorial Assistant

Yulia V. Minina (Moscow, Russia)

Proofreader

Chekrygina L. L. (Moscow, Russia)

Managing editors

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

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

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

Содержание

Вступительное слово

Оригинальные статьи

Сердечная недостаточность

Яфарова А. А., Дементьева Е. Д., Злобовская О. А., Киселев А. Р., Шептулина А. Ф., Ашниева Г. А., Жамалов Л. М., Макаров В. В., Юдин С. М., Драпкина О. М.

Кишечная микробиота на различных стадиях сердечно-сосудистого континуума

Обструктивное апноэ во сне

Осипова О. А., Гостева Е. В., Петричко Т. А., Пономаренко Т. Н., Букатов В. В., Шепель Р. Н., Васильева Л. В., Крышка А. А., Сердюкова А. В., Брижанева А. С.

Роль биомаркеров обмена коллагена и системного воспаления в ремоделировании миокарда у пациентов со стабильной хронической ишемической болезнью сердца и обструктивным апноэ сна

Исследования и регистры

Концевая А. В., Анциферова А. А., Муканеева Д. К., Кудрявцев А. В., Куценко В. А., Филичкина Е. М., Пустеленин Н. А., Худяков М. Б., Глуховская С. В., Соловьева А. В., Драпкина О. М.

Анализ физической и ценовой доступности алкогольной продукции в трех субъектах Российской Федерации

Гамбарян М. Г., Концевая А. В., Анциферова А. А., Муканеева Д. К., Куценко В. А., Пустеленин Н. А., Худяков М. Б., Кудрявцев А. В., Филичкина Е. М., Глуховская С. В., Соловьева А. В., Шальнова С. А., Баланова Ю. А., Имаева А. Э., Драпкина О. М.

Ассоциации плотности и близости точек продаж табачной и иной никотинсодержащей продукции с повышенным уровнем депрессии, тревоги и стресса среди населения в 3 муниципалитетах Российской Федерации

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

Генетические аспекты низких значений холестерина липопротеинов низкой плотности

Лимонова А. С., Ершова А. И., Киселева А. В., Куценко В. А., Раменский В. Е., Вяткин Ю. В., Сотникова Е. А., Жарикова А. А., Зайченко М., Покровская М. С., Шальнова С. А., Мешков А. Н., Драпкина О. М.

Валидация шкал генетического риска развития артериальной гипертензии на популяции региона Центральной России

Мамедов М. Н., Сушкова Л. Т., Исаков Р. В., Куценко В. А., Драпкина О. М.

Социально-демографические показатели и поведенческие факторы риска в неорганизованной популяции Владимирской области

Contents

Address to the readers

Original articles

Heart failure

Yafarova A. A., Dementyeva E. D., Zlobovskaya O. A., Kiselev A. R., Sheptulina A. F., Ashniev G. A., Zhamalov L. M., Makarov V. V., Yudin S. M., Drapkina O. M.

Gut microbiota at different stages of cardiovascular disease continuum

Obstructive sleep apnea

Osipova O. A., Gosteva E. V., Petrichko T. A., Ponomarenko T. N., Bukatov V. V., Shepel R. N., Vasilyeva L. V., Kryshka A. A., Serdyukova A. V., Brizhanova A. S.

Role of biomarkers of collagen metabolism and systemic inflammation in myocardial remodeling in patients with stable chronic coronary artery disease and obstructive sleep apnea

Studies and registers

Kontsevaya A. V., Antsiferova A. A., Mukaneeva D. K., Kudryavtsev A. V., Kutsenko V. A., Filichkina E. M., Pustelenin N. A., Khudyakov M. B., Glukhovskaya S. V., Solovyova A. V., Drapkina O. M.

Alcohol availability and affordability in three constituent entities of the Russian Federation

Gambaryan M. G., Kontsevaya A. V., Antsiferova A. A., Mukaneeva D. K., Kutsenko V. A., Pustelenin N. A., Khudyakov M. B., Kudryavtsev A. V., Filichkina E. M., Glukhovskaya S. V., Solovyova A. V., Shalnova S. A., Balanova Yu. A., Imaeva A. E., Drapkina O. M.

Associations of the density and proximity of the outlets of tobacco and other nicotine-containing products with increased levels of depression, anxiety and stress among the population of 3 Russian regions

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

Genetic aspects of decreased low-density lipoprotein cholesterol values

Limonova A. S., Ershova A. I., Kiseleva A. V., Kutsenko V. A., Ramensky V. E., Vyatkin Yu. V., Sotnikova E. A., Zharikova A. A., Zaichenoka M., Pokrovskaya M. S., Shalnova S. A., Meshkov A. N., Drapkina O. M.

Validation of genetic risk scores for hypertension in the Central Russian population

Mamedov M. N., Sushkova L. T., Isakov R. V., Kutsenko V. A., Drapkina O. M.

Socio-demographic characteristics and behavioral risk factors of the Vladimir region population

Мамедов М. Н., Сушкова Л. Т., Исаков Р. В.,
Куценко В. А., Драпкина О. М.
Гендерные особенности распространенности
хронических неинфекционных заболеваний
во взрослой популяции Владимирской области

Карамнова Н. С., Максимов С. А., Капустина А. В.,
Шальнова С. А., Швабская О. Б., Доценко А. Н.,
Куценко В. А., Баланова Ю. А., Евстифеева С. Е.,
Имаева А. Э., Котова М. Б., Муромцева Г. А.,
Концевая А. В., Драпкина О. М.
Избыточное потребление соли в российской
популяции: распространенность, ассоциации
с социально-демографическими показателями,
факторами риска и заболеваниями, региональные
аспекты. Результаты эпидемиологических
исследований ЭССЕ-РФ и ЭГИДА-Москва

Лопатина М. В., Кригер Е. А., Кудрявцев А. В.,
Яковлева В. А., Низовцева Т. Р., Концевая А. В.,
Драпкина О. М.
Качественные методы исследования в изучении
проблем вакцинации взрослого населения:
актуальность и дизайн

Обзоры литературы

Бурнашева Г. А., Мясников Р. П., Куликова О. В.,
Кудрявцева М. М., Мершина Е. А., Драпкина О. М.
Прогностическая ценность морфологических,
биохимических, молекулярно-генетических
маркеров фиброза у пациентов
с гипертрофической кардиомиопатией

Бернс С. А., Веремеев А. В., Савичева А. А.,
Горшков А. Ю., Драпкина О. М.
Бустерная вакцинация против вируса SARS-CoV-2:
механизмы и эффективность

70

Mamedov M. N., Sushkova L. T., Isakov R. V.,
Kutsenko V. A., Drapkina O. M.
Gender characteristics of the prevalence
of noncommunicable diseases in the adult population
of the Vladimir region

78

Karamnova N. S., Maksimov S. A., Kapustina A. V.,
Shalnova S. A., Shvabskaya O. B., Dotsenko A. N.,
Kutsenko V. A., Balanova Yu. A., Evstifeeva S. E.,
Imaeva A. E., Kotova M. B., Muromtseva G. A.,
Kontsevaya A. V., Drapkina O. M.
High salt intake in the Russian population:
prevalence, regional aspects, associations
with socio-demographic characteristics, risk factors
and diseases. Results of epidemiological studies
ESSE-RF and EGIDA-Moscow

89

Lopatina M. V., Krieger E. A., Kudryavtsev A. V.,
Yakovleva V. A., Nizovtseva T. R., Kontsevaya A. V.,
Drapkina O. M.
Qualitative research methods in studying the problems
of adult population vaccination: relevance and design

Literature reviews

99

Burnasheva G. A., Myasnikov R. P., Kulikova O. V.,
Kudryavtseva M. M., Merzhina E. A., Drapkina O. M.
Prognostic value of morphological, biochemical,
molecular markers of fibrosis in patients
with hypertrophic cardiomyopathy

108

Berns S. A., Veremeyev A. V., Savicheva A. A.,
Gorshkov A. Yu., Drapkina O. M.
Booster vaccination against the SARS-CoV-2:
mechanisms and efficiency

Другие публикации этого номера смотрите в электронной версии на сайте журнала <https://cardiovascular.elpub.ru>

Уважаемые читатели,

первая часть двенадцатого номера журнала объединяет в общей теме новые исследования и регистры, которые были сделаны на больших группах пациентов.

Концевой А. В. и соавт. проведен анализ физической и ценовой доступности алкогольной продукции в трех субъектах Российской Федерации (РФ). В основу было положено суждение, что характеристика места проживания (Neighborhood environment) играет важную роль в формировании образа жизни человека, влияет на распространенность хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) и факторов риска (ФР) их развития. Использование различных методов оценки инфраструктуры позволяет выявить ее влияние на здоровье населения. Авторами выявлена высокая физическая и ценовая доступность алкоголя в ряде регионов РФ. На исследуемых территориях 17,5% точек продажи располагались ближе 100 м от образовательных учреждений, что не соответствует существующим нормативным требованиям. Авторы делают вывод о том, что широкое применение разработанного инструмента оценки инфраструктуры позволит использовать фактические данные для принятия обоснованных решений при разработке и внедрении программ укрепления общественного здоровья на муниципальном уровне.

Еще одна группа исследователей *Гамбарян М. Г. и соавт.* анализировала доступность табачной продукции, ассоциацию плотности и близости точек продаж табачных и иных никотинсодержащих изделий с повышенным уровнем депрессии, тревоги и стресса среди населения в трех муниципалитетах РФ. Установлено, что близость пунктов продаж табака и электронных сигарет связана с высокой вероятностью наличия неблагоприятного риска для здоровья. Отказ от курения становится затруднительным, двукратно повышаются уровни тревоги и депрессии.

Мамедовым М. Н. и соавт. проведены два больших исследования среди неорганизованной популяции Владимирской области. В первом из них изучались социально-демографические показатели и поведенческие ФР. Было показано, что эти показатели играют важную роль в развитии ХНИЗ. Так, в популяции взрослых лиц из 5 городов каждый второй мужчина и женщина недостаточно потребляют овощи и фрукты, а малоподвижный образ жизни ведет каждый третий человек. При этом количество курящих мужчин в 4 раза превышало показатели среди женщин, а злоупотребляющих алкоголем — в 2 раза.

Во второй статье рассмотрены гендерные особенности распространенности ХНИЗ во взрослой популяции Владимирской области. По частоте ишемической болезни сердца и хронической об-



структивной болезни легких выявлены гендерные различия за счет большей распространенности этих заболеваний среди мужчин по сравнению с женщинами. Выявлена вариабельность частоты ХНИЗ между отдельными городами. У 60% обследованных зарегистрирована наследственная отягощенность по ХНИЗ и их сочетания.

Авторы делают вывод о целесообразности учета этих данных при разработке целевых профилактических вмешательств на популяционном уровне. Проведение регулярного мониторинга их распространенности с учетом гендерных особенностей является актуальной проблемой.

Карамнова Н. С. и соавт. представляют результаты эпидемиологических исследований ЭССЕ-РФ и ЭГИДА-Москва по избыточному потреблению соли в российской популяции, его распространенности, ассоциации с социально-демографическими показателями, ФР и заболеваниями, и региональные аспекты. Известно, что высокое потребление соли является ФР развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Однако распространенность избыточного потребления (ИзбП) соли в российской популяции не была изучена. ИзбП соли имеет высокую распространенность, чаще выявляемую у мужчин. Курящие, потребляющие алкоголь, лица с низким и средним образованием, жители села, лица с тревогой и депрессией чаще употребляют соль в избыточных количествах. Авторами особо отмечена высокая частота ИзбП соли среди лиц с ССЗ, имеющими в анамнезе инфаркт миокарда, мозговой инсульт и сахарный диабет 2 типа. Меньше соли употребляют лица, соблюдающие вегетарианский рацион.

Вакцинация как эффективная мера борьбы с инфекционными заболеваниями изучена *Лопатиной М. В. и соавт.* Ими предложено проведение исследования в 3 субъектах РФ для изучения поведения населения в возрасте ≥ 18 лет в отношении вакцинации с применением качественных методов. Разработанный дизайн качественного исследования с использованием инструмента "Потенциал — Возможности — Мотивация — Поведение" позволит выявить факторы, препятствующие или способствующие вакцинации. На основании полученных результатов может быть разработана специализированная образовательная программа для медицинских работников, включающая подходы к коммуникации с населением о вакцинации.

В продолжение темы вакцинации предлагаем обзор *Бернс С. А. и соавт.* по механизмам и эффективности бустерной вакцинации против вируса SARS-COV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus). Учитывая снижение эффективности поствакцинального иммунитета через несколько месяцев после введения вакцины, можно полагать, что бустерная вакцинация позволит увеличить продолжительность защиты от тяжелого течения COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019).

Известно, что применение шкал генетического риска (ШГР) требует предварительной валидации. *Лимонова А. С. и соавт.* провели валидацию ШГР артериальной гипертензии на популяции региона Центральной России. Авторы пришли к выводу, что предсказательная способность ранее разработанных на европейской популяции ШГР артериальной гипертензии при использовании на представителях популяции региона Центральной России ниже, чем в оригинальных исследованиях. При разработке собственных ШГР рекомендуется включение большего количества вариантов нуклеотидной последовательности и применение данных

полногеномного поиска ассоциаций, в т.ч. на представителях российской популяции.

Генетические аспекты низких значений холестерина липопротеинов низкой плотности рассмотрены *Мешковым А. Н. и соавт.* Авторы выявили 6 новых вариантов в гене *APOB*, связанных с первичной гипохолестеринемией. Таким образом, генетические причины объясняют наличие низкого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности.

По составу кишечной микробиоты и ее метаболической активности пациенты с ССЗ существенно отличаются от лиц контрольной группы без сердечно-сосудистой патологии. *Яфарова А. А. и соавт.* в оригинальном исследовании изучают представленность семейств бактерий и дисбиоз у пациентов с коронарной болезнью сердца и сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса.

Осипова О. А. и соавт. изучили роль биомаркеров обмена коллагена и системного воспаления в ремоделировании миокарда у пациентов со стабильной хронической ишемической болезнью сердца и обструктивным апноэ сна. Дисбаланс соотношения маркеров фиброза: матриксной металлопротеиназы-9/тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 у таких больных отражается в увеличении количества случаев с эксцентрическим типом ремоделирования левого желудочка.

Бурнашева Г. А. и соавт. в обзоре, посвященном прогностической ценности маркеров фиброза у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией, провели анализ морфологических, биохимических, молекулярно-генетических маркеров фиброза миокарда. Изучение маркеров может служить основой для усовершенствования шкал стратификации риска внезапной сердечной смерти и более тщательного отбора пациентов для проведения первичной профилактики внезапной смерти.

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

Кишечная микробиота на различных стадиях сердечно-сосудистого континуума

Яфарова А. А.¹, Дементьева Е. Д.², Злобовская О. А.², Киселев А. Р.¹, Шептулина А. Ф.¹,
Ашниева Г. А.², Жамалов Л. М.¹, Макаров В. В.², Юдин С. М.², Драпкина О. М.¹

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

Цель. Изучить связь между составом кишечной микробиоты (КМ), клинико-лабораторными и инструментальными параметрами у пациентов с коронарной болезнью сердца (КБС) и сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (СНнФВ).

Материал и методы. В исследование были включены 64 пациента (71,9% мужчин) с КБС, 33 (87,9% мужчин) с СНнФВ и 38 (63,2% мужчин) с различными сердечно-сосудистыми факторами риска (контрольная группа). Состав КМ оценивали с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени и секвенирования нового поколения. Для выявления корреляций между составом КМ и клиническими, лабораторными и инструментальными параметрами вычисляли ранговый коэффициент корреляции Спирмена (ρ). Для сопоставления групп по филотипам использовали обобщенные линейные модели (Квази-Пуассон, сверхдисперсия) с ковариатами (возраст, индекс массы тела).

Результаты. Относительное содержание филотипов *Bacillota* существенно выше у пациентов с КБС и СНнФВ по сравнению с контролем ($p < 0,001$). Показатель дисбиоза *Bacillota/Bacteroidota* также был существенно выше у пациентов с КБС и СНнФВ, чем в контрольной группе ($p < 0,001$). По данным корреляционного анализа, относительная представленность метан-продуцирующих семейств архей *Methanomassiliicoccaceae*, *Methanomethylophilaceae* ($p = 0,49$, $p < 0,0003$) прямо коррелировала с желудочковыми нарушениями ритма у пациентов со СНнФВ.

Заключение. Пациенты с КБС и СНнФВ значительно отличаются от лиц контрольной группы по составу КМ на уровне филотипов. В исследуемых группах показатель дисбиоза (*Bacillota/Bacteroidota*) также был существенно выше по сравнению лицами

контрольной группы. Относительная представленность семейств архей *Methanomassiliicoccaceae*, *Methanomethylophilaceae* ассоциирована с эпизодами желудочковой тахикардии/фибрилляции желудочков.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, кишечная микробиота, коронарная болезнь сердца, секвенирование, полимеразная цепная реакция в режиме реального времени.

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

Поступила 28/09-2023

Рецензия получена 07/10-2023

Принята к публикации 15/10-2023



Для цитирования: Яфарова А. А., Дементьева Е. Д., Злобовская О. А., Киселев А. Р., Шептулина А. Ф., Ашниева Г. А., Жамалов Л. М., Макаров В. В., Юдин С. М., Драпкина О. М. Кишечная микробиота на различных стадиях сердечно-сосудистого континуума. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(12):3751. doi:10.15829/1728-8800-2023-3751. EDN EFBDEP

Gut microbiota at different stages of cardiovascular disease continuum

Yafarova A. A.¹, Dementyeva E. D.², Zlobovskaya O. A.², Kiselev A. R.¹, Sheptulina A. F.¹, Ashnieva G. A.², Zhamalov L. M.¹, Makarov V. V.², Yudin S. M.²,
Drapkina O. M.¹

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

Aim. To study the relationship of gut microbiota (GM) composition with clinical and paraclinical characteristics of patients with coronary artery disease (CAD) and heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF).

Material and methods. The study included 64 patients (men, 71,9%) with CAD, 33 (men, 87,9%) with HFrEF and 38 (men, 63,2%) with various cardiovascular risk factors (control group). GM composition was assessed using real-time polymerase chain reaction and next-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: yafarova-adel@rambler.ru

[Яфарова А. А. — м.н.с. лаборатории по изучению кишечной микробиоты человека отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0003-3002-1067, Дементьева Е. В. — лаборант-исследователь, ORCID: 0000-0002-0850-5391, Злобовская О. А. — к.б.н., с.н.с., ORCID: 0000-0002-9068-6768, Киселев А. Р. — д.м.н., доцент, зам. директора по научно-техническому развитию, ORCID: 0000-0003-3967-3950, Шептулина А. Ф. — к.м.н., с.н.с., ORCID: 0000-0001-7230-0780, Ашниева Г. А. — аналитик, ORCID: 0000-0003-4140-0652, Жамалов Л. М. — зам. начальника отдела организационно-методического управления и анализа оказания медицинской помощи, ORCID: 0000-0003-2349-9791, Макаров В. В. — к.б.н., начальник отдела анализа и прогнозирования медико-биологических рисков здоровью, ORCID: 0000-0001-9495-0266, Юдин С. М. — д.м.н., профессор, генеральный директор, ORCID: 0000-0002-7942-8004, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

generation sequencing. To identify correlations of GM composition with clinical and paraclinical characteristics, the Spearman rank correlation coefficient (ρ) was calculated. Generalized linear models (Quasi-Poisson, overdispersion) with covariates (age, body mass index) were used to compare groups by phylotype.

Results. The relative abundance of *Bacillota* phylotypes is significantly higher in patients with CAD and HFREF compared to controls ($p < 0.001$). The *Bacillota/Bacteroidota* dysbiosis ratio was also significantly higher in patients with CAD and HFREF than in the control group ($p < 0.001$). According to correlation analysis, the relative representation of methanogenic archaea *Methanomassiliicoccaceae*, *Methanomethylophilaceae* ($\rho = 0.49$, $p < 0.0003$) directly correlated with ventricular arrhythmias in patients with HFREF.

Conclusion. Patients with CAD and HFREF differ significantly from the control group in GM composition at the phylotype level. In the study groups, *Bacillota/Bacteroidota* dysbiosis ratio was also significantly higher than in the control group. The relative abundance of the archaea *Methanomassiliicoccaceae* and *Methanomethylophilaceae* is associated with episodes of ventricular tachycardia/ventricular fibrillation.

Keywords: heart failure, gut microbiota, coronary artery disease, sequencing, real-time polymerase chain reaction.

Relationships and Activities. The work was carried out within the agreement between the National Medical Research Center for Therapy

and Preventive Medicine and the Center for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks.

Yafarova A. A.* ORCID: 0000-0003-3002-1067, Dementyeva E. D. ORCID: 0000-0002-0850-5391, Zlobovskaya O. A. ORCID: 0000-0002-9068-6768, Kiselev A. R. ORCID: 0000-0003-3967-3950, Sheptulina A. F. ORCID: 0000-0001-7230-0780, Ashniev G. A. ORCID: 0000-0003-4140-0652, Zhamalov L. M. ORCID: 0000-0003-2349-9791, Makarov V. V. ORCID: 0000-0001-9495-0266, Yudin S. M. ORCID: 0000-0002-7942-8004, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
yafarova-adel@rambler.ru

Received: 28/09-2023

Revision Received: 07/10-2023

Accepted: 15/10-2023

For citation: Yafarova A. A., Dementyeva E. D., Zlobovskaya O. A., Kiselev A. R., Sheptulina A. F., Ashniev G. A., Zhamalov L. M., Makarov V. V., Yudin S. M., Drapkina O. M. Gut microbiota at different stages of cardiovascular disease continuum. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(12):3751. doi:10.15829/1728-8800-2023-3751. EDN EFBDEP

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ЖТ/ФЖ — желудочковая тахикардия/фибрилляция желудочков, ЗС ЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, КБС — коронарная болезнь сердца, КМ — кишечная микробиота, КЦЖК — короткоцепочечные жирные кислоты, ЛЖ — левый желудочек, ЛНП — липопротеины низкой плотности ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, ПЦР-РВ — полимеразная цепная реакция в режиме реального времени, СД — сахарный диабет, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СИБР — синдром избыточного бактериального роста, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — СН со сниженной фракцией выброса, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ТМА — триметиламин, ТМАО — триметиламин-N-оксид, ФП/ТП — фибрилляция предсердий/трепетание предсердий, ХС — холестерин, ЭхоКГ — эхокардиография, CRT-D — кардиовертер-дефибриллятор с функцией сердечной ресинхронизирующей терапии, NGS — next generation sequencing (секвенирование нового поколения).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Состав кишечной микробиоты и ее метаболическая активность у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями существенно отличается от лиц контрольной группы без сердечно-сосудистой патологии.

Что добавляют результаты исследования?

- По сравнению с контрольной группой, у пациентов с коронарной болезнью сердца и сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса выше относительное содержание филофитов *Bacillota*, *Alphaproteobacteriota*, выше показатель дисбиоза в виде отношения *Bacillota/Bacteroidota* и ниже представленность *Bacteroidota*.
- Относительная представленность семейств *Methanomassiliicoccaceae*, *Methanomethylophilaceae* ассоциирована с эпизодами желудочковой тахикардии/фибрилляции желудочков у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией.

Key messages

What is already known about the subject?

- Gut microbiota composition and its metabolic activity in cardiovascular patients differs significantly from the control group patients without cardiovascular disease.

What might this study add?

- Compared with the control group, patients with coronary artery disease and heart failure with reduced ejection fraction have a higher relative abundance of *Bacillota* and *Alphaproteobacteriota* phylotypes, a higher *Bacillota/Bacteroidota* dysbiosis ratio and a lower representation of *Bacteroidota*.
- Relative overrepresentation of the *Methanomassiliicoccaceae*, *Methanomethylophilaceae* families is associated with episodes of ventricular tachycardia/ventricular fibrillation in patients with heart failure with reduced ejection fraction.

Введение

Микробиота кишечника человека представляет собой совокупность микроорганизмов (бактерий, вирусов, простейших, грибов), находящихся

в симбиотической связи между собой и организмом хозяина. В феврале 2021г Международным комитетом по систематике прокариот была пересмотрена классификация и наименование филофитов бак-

терий [1]. В норме состав кишечной микробиоты (КМ) представлен 6 филотипами, из которых 90% составляют *Bacillota* (ранее *Firmicutes*) и *Bacteroidota*, далее в порядке убывания располагаются *Actinobacteriota*, *Verrucomicrobiota*, *Alphaproteobacteriota* (ранее *Proteobacteria*) и *Methanobacteriota* (ранее *Euryarchaeota*).

Достижения омиксных технологий за последние 3 десятилетия позволили существенно расширить понимание роли КМ в организме хозяина. Функциональные возможности микробиоты кишечника сопоставимы с деятельностью целого органа: только по своей метаболической активности микробиота вполне способна конкурировать с печенью [2]. Этот факт дал основание говорить о микробиоте как о полноправном, хоть и "невидимом" метаболическом органе, в свое время незаслуженно "забытом", "обделенном вниманием".

В настоящее время охарактеризованы тесные связи ("оси") между КМ и головным мозгом, сердечно-сосудистой системой, печенью и почками. В настоящей публикации внимание будет сосредоточено на оси "КМ — сердце". Состав КМ и ее метаболическая активность у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) существенно отличаются от таковых у лиц без заболеваний сердечно-сосудистой системы [3]. В то же время остается открытым вопрос, предшествует ли дисбиоз развитию ССЗ или же является следствием/ассоциацией.

Стоит отметить, что большая часть научных данных, описывающих качественный и количественный состав КМ при ССЗ, была получена в исследованиях на небольших выборках с использованием разных методов (микробиологическое исследование кала, полимеразная цепная реакция в режиме реального времени (ПЦР-РВ), секвенирование гена 16S рибосомальной рибонуклеиновой кислоты (рРНК) [4, 5]. В подавляющем большинстве научных исследований была представлены отличительные характеристики состава КМ при различных ССЗ по сравнению со здоровым контролем. В связи с этим целью работы стало изучение связей между составом КМ и некоторыми клинико-лабораторными параметрами у пациентов с коронарной болезнью сердца (КБС) и сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (СНнФВ) для детального изучения вклада дисбиоза на развитие и прогрессирование ССЗ.

Материал и методы

На базе отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения ФГБУ "НМИЦ терапии и профилактической медицины" Минздрава России совместно с Центром стратегического планирования) ФМБА России был реализован научный проект "Создание биобанка для проведения клинической апробации тест-системы

для детекции специфического паттерна микробиоты у пациентов с ССЗ", в рамках которого в период 2018–2020 гг. осуществлялся набор пациентов 18–79 лет с обструктивным атеросклерозом брахиоцефальных/коронарных артерий и артерий нижних конечностей (n=100), СНнФВ (n=50) и сердечной недостаточностью (СН) с сохраненной фракцией выброса (n=50), а также контрольной группы (n=50). Научный проект проводился в соответствии с Хельсинкской декларацией и последующими поправками к ней и был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ терапии и профилактической медицины" Минздрава России (протокол № 04-05/18 от 7 июня 2018 г., протокол № 03-02/19 от 11.04.2019 г.).

Данная работа выступает логическим продолжением вышеуказанного проекта. В анализ были включены 135 участников: 64 пациента с КБС (выявленное обструктивное поражение коронарных артерий по данным коронароангиографии), 33 пациента с СНнФВ, ассоциированной с обструктивным поражением коронарных артерий и 38 пациентов с различными сердечно-сосудистыми факторами риска, которые составили контрольную группу. Критериями включения в группу КБС служили: отсутствие симптомов и признаков СН, наличие гемодинамически значимого поражения коронарного русла по данным КАГ. Критериями включения в группу СНнФВ считались наличие признаков и симптомов СН, выявление по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) $\leq 40\%$; ишемический генез СН. В контрольную группу вошли пациенты с различными сердечно-сосудистыми факторами риска (артериальная гипертензия, метаболический синдром, ожирение и дислипидемия), но без симптомов и признаков СН, а также без признаков структурного поражения миокарда/повышения натрийуретических пептидов.

Критериями невключения для всех групп были: отказ от подписания информированного согласия/участия в исследовании, индекс массы тела (ИМТ) ≥ 35 кг/м², скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м² по формуле СКД-ЕРІ, курение или отказ от курения ≤ 10 лет назад, хроническая обструктивная болезнь легких/бронхиальная астма средней, тяжелой и крайне тяжелой степени в анамнезе, системные заболевания соединительной ткани, онкологические заболевания без радикального излечения, перенесенные острые инфекционные заболевания или обострение хронических в течение 2 нед. до включения в исследование, беременность и период лактации, воспалительные заболевания кишечника, а также прием антимикробных, пробиотических препаратов, системных глюкокортикостероидов, иммуносупрессоров, слабительных в течение последних 3 мес. до включения в исследование.

Анализ КМ проводился с помощью методов ПЦР-РВ и секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS). Проведение экспериментов подробно описано в предыдущей статье [6].

Все расчеты по поиску корреляций были проведены с помощью языка программирования Python (пакеты Pandas, Numpy, Pingouin и scipy). Согласно практике микробиомных исследований, между сравниваемыми группами пациентов не должно быть значительных различий по ИМТ и возрасту. Разницы между средними выборочными значениями ИМТ и показателя возраста не должны превышать 3 кг/м² и 15 лет, соответственно.

Таблица 1

Основные клинические характеристики исследуемых групп

Показатель	СНнФВ (n=33)	КБС (n=64)	Контроль (n=38)
Возраст, лет, Ме [Q25; Q75]	72,0 [63,5; 74,0]	66,5 [59,0; 70,0]	53,0 [47,0; 61,0]
Мужской пол, n (%)	29 (87,9)	46 (71,9)	24 (63,2)
ИМТ, кг/м ² , Ме [Q25; Q75]	28,4 [25,7; 31,7]	28,5 [27,3; 31,6]	28,0 [25,5; 31,7]
ФК по NYHA, n (%)		—	—
I	6		
II	22		
III	5		
IV	0		
Клинико-лабораторные параметры			
Перенесенный ИМ, n (%)	29 (87,9)	36 (56,3)	0 (0)
Реваскуляризация коронарных артерий, n (%)	29 (87,9)	51 (79,7)	0 (0)
Наличие CRT-D, n (%)	15 (45,5)	—	—
АГ, n (%)	29 (87,9)	57 (89)	24 (63,2)
ФП/ТП, n (%)	18 (54,6)	14 (21,9)	0 (0)
Катетерная абляция, n (%)	3 (9)	4 (6,3)	0 (0)
Эпизоды ЖТ/ФЖ, n (%)	6 (18,2)	5 (7,8)	0 (0)
Дислипидемия, n (%)	24 (72,7)	54 (84,3)	15 (39,5)
СД 2 типа, n (%)	7 (21,2)	4 (6,3)	0 (0)
СКФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73 м ² , Ме [Q25; Q75]	66,0 [50,0; 85,0]	82,5 [68,0; 91,0]	84,5 [77,0; 95,0]
Глюкоза, ммоль/л, Ме [Q25; Q75]	6,0 [5,5; 6,6]	5,7 [5,4; 6,4]	5,6 [5,4; 6,0]
Общий ХС, ммоль/л, Ме [Q25; Q75]	4,2 [3,5; 5,0]	4,2 [3,7; 5,3]	6,0 [5,1; 6,5]
ХС ЛНП, ммоль/л, Ме [Q25; Q75]	2,3 [1,6; 3,0]	2,1 [1,8; 3,1]	3,6 [2,7; 4,2]
ХС ЛВП, ммоль/л, Ме [Q25; Q75]	1,1 [0,9; 1,2]	1,1 [1,0; 1,4]	1,3 [1,2; 1,6]
ТГ, ммоль/л, Ме [Q25; Q75]	1,0 [1,6; 2,0]	1,3 [0,9; 1,8]	1,6 [0,8; 2,2]
Параметры ЭхоКГ			
Толщина МЖП, см, Ме [Q25; Q75]	1,0 [0,75; 1,25]	1,1 [1,0; 1,3]	1,0 [0,8; 1,1]
Толщина ЗС ЛЖ, см, Ме [Q25; Q75]	1,0 [0,8; 1,2]	1,0 [1,0; 1,2]	1,0 [0,9; 1,0]
Масса миокарда ЛЖ, г, Ме [Q25; Q75]	252,0 [218,0; 322,0]	211,5 [172,0; 241,75]	178,5 [145,75; 197,25]
ИММЛЖ, г/м ² , Ме [Q25; Q75]	127,0 [108,5; 150,0]	110,0 [90,25; 125,0]	87,5 [76,0; 100,0]
КСО ЛЖ, мл, Ме [Q25; Q75]	137,0 [102,5; 175,0]	47,5 [36,25; 54,0]	39,5 [31,0; 46,0]
КДО ЛЖ, мл, Ме [Q25; Q75]	206,0 [171,5; 251,5]	125,0 [112,25; 143,5]	112 [101,5; 128,5]
КСР ЛЖ, см, Ме [Q25; Q75]	4,5 [4,2; 5,0]	3,3 [3,0; 4,4]	3,4 [3,1; 3,8]
КДР ЛЖ, см, Ме [Q25; Q75]	6,4 [5,9; 7,0]	5,2 [4,9; 5,4]	5,0 [4,7; 5,1]
ФВ ЛЖ, %, Ме [Q25; Q75]	35,0 [28,0; 40,0]	64,0 [59,5; 68,0]	65,0 [62,0; 68,0]
УО, мл, Ме [Q25; Q75]	70,0 [55,5; 81,5]	80,5 [68,25; 93,0]	74,5 [63,75; 85,0]
ПЖ, см, Ме [Q25; Q75]	3,3 [2,9; 3,5]	3,0 [2,8; 3,3]	2,9 [2,8; 3,3]
СДЛА, мм рт.ст., Ме [Q25; Q75]	40,0 [28,0; 45,5]	30,0 [27,0; 35,0]	26,0 [25,0; 28,0]
Объем ЛП, мл, Ме [Q25; Q75]	136,2 [121,8; 143,8]	81,0 [68,0; 89,5]	65,0 [55,0; 73,0]
ИОЛП, мл/м ² , Ме [Q25; Q75]	87,6 [59,0; 100,0]	39,0 [34,5; 43,5]	31,0 [28,0; 37,0]

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ЖТ/ФЖ — желудочковая тахикардия/фибрилляция желудочков, ЗС ЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, ИМ — инфаркт миокарда, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, КБС — коронарная болезнь сердца, КДО ЛЖ — конечный диастолический объем левого желудочка, КДР ЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка, КСО ЛЖ — конечный систолический объем левого желудочка, КСР ЛЖ — конечный систолический размер левого желудочка, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, ПЖ — правый желудочек, СД — сахарный диабет, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, ТГ — триглицериды, УО — ударный объем, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ФП/ТП — фибрилляция предсердий/трепетание предсердий, ХС — холестерин, ЭхоКГ — эхокардиография, CRT-D — кардиовертер-дефибриллятор с функцией сердечной ресинхронизирующей терапии, NYHA — New-York Heart Association.

Образцы были отфильтрованы по данным параметрам для формирования сближенных выборок. Проводилась фильтрация следующих пар выборок: контроль и КБС, контроль и СНнФВ.

Для выявления корреляций между показателями вычисляли ранговый коэффициент корреляции Спирмена (ρ). Сила связи между двумя признаками <0,3 расценивалась как слабая, от 0,3 до 0,5 — как умеренная, от 0,5 до

Таблица 2

Характеристика принимаемой медикаментозной терапии пациентами исследуемых групп

Класс препаратов, n (%)	СНнФВ (n=33)	КБС (n=64)	Контроль (n=38)
β-блокаторы	28 (84,8)	43 (67,1)	0 (0)
Ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы	31 (93,9)	58 (90,6)	14 (36,8)
Антагонисты кальция	5 (15,1)	23 (35,9)	3 (7,8)
Антиагреганты	20 (60,6)	56 (87,5)	0 (0)
Антикоагулянты	18 (54,6)	14 (21,9)	0 (0)
Статины	26 (78,7)	55 (85,9)	4 (10,5)
Диуретики	28 (84,8)	16 (25,0)	3 (7,8)
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	29 (87,8)	8 (12,5)	0 (0)
Антиаритмики	2 (6,0)	3 (4,6)	2 (5,2)
Ингибиторы протонной помпы	10 (30,3)	28 (43,7)	3 (7,8)

Примечание: КБС — коронарная болезнь сердца, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса.

0,7 — как заметная, от 0,7 до 0,9 — как высокая, а >0,9 — весьма высокая.

Для учета эффекта влияния возраста и ИМТ на результаты использовали поправку на данные параметры в качестве ковариатов методом логистической регрессии, используя библиотеку Pingouin. Расчеты проводили отдельно для результатов NGS и ПЦР-РВ. Чтобы контролировать частоту ложных открытий, все полученные значения *p* были скорректированы в соответствии с процедурой Бенджамини-Хохберга. Межгрупповые и иные различия с $p \leq 0,05$ рассматривались как статистически значимые.

Расчеты по сопоставлению распределения КМ (на уровне филотипов) между группами пациентов были проведены на языке R (в RStudio 2023.06.1). Использовали библиотеки jmv и GAMLj для расчета обобщенных линейных моделей (Квази-Пуассон, сверхдисперсия) с ковариатами (возраст, ИМТ).

Результаты

Основные клинические характеристики пациентов представлены в таблице 1, а принимаемая терапия — в таблице 2. Данные NGS позволили установить состав КМ на уровне филотипов, который кардинально различался у исследуемых групп (таблица 3 и рисунок 1). На рисунке 1 приведено графическое представление состава КМ на уровне

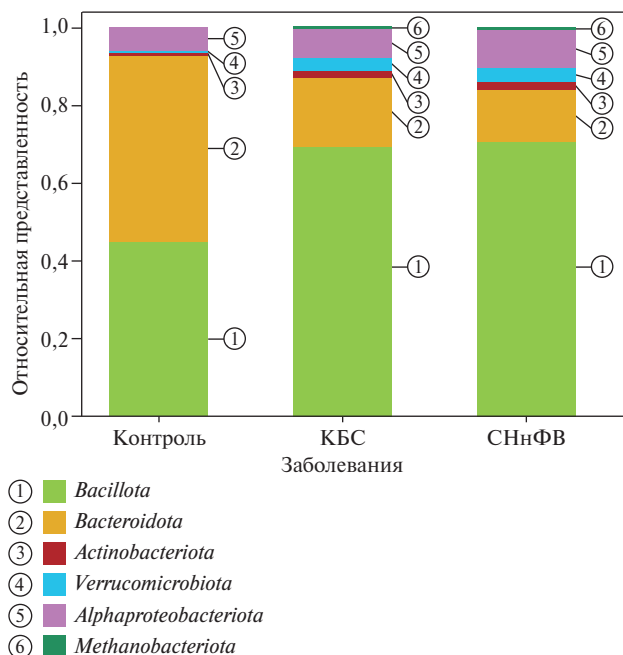


Рис. 1 Состав КМ на уровне филотипов у исследуемых групп по данным NGS (база данных RDP).

Примечание: КБС — коронарная болезнь сердца, КМ — кишечная микробиота, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, NGS — секвенирование нового поколения (next generation sequencing, RDP — Remote Desktop Protocol).

Таблица 3

Сравнительная характеристика состава КМ и показателя *Bacillota/Bacteroidota* на уровне филотипов у исследуемых групп

Филотип, %	Контроль SILVA/RDP	КБС SILVA/RDP	СНнФВ SILVA/RDP
<i>Bacillota</i>	45,28/44,93	69,78/69,2	70,99/70,68
<i>Bacteroidota</i>	47,78/47,82	17,63/17,79	13,09/13,25
<i>Actinobacteriota</i>	0,69/0,69	2,04/2,04	2,24/2,24
<i>Verrucomicrobiota</i>	0,48/0,43	3,16/3,14	3,34/3,32
<i>Alphaproteobacteriota</i>	5,75/6,09	6,93/7,37	9,33/9,51
<i>Methanobacteriota</i>	0,03/0,03	0,46/0,47	0,99/0,99
<i>Bacillota/Bacteroidota</i>	0,95/0,94	3,96/3,89	5,42/5,33

Примечание: КБС — коронарная болезнь сердца, КМ — кишечная микробиота, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, RDP — база данных, или протокол удаленного рабочего стола — Remote Desktop Protocol, SILVA — база данных рибосомальных рибонуклеиновых кислот.

Таблица 4

Оценка различий состава КМ для исследуемых групп
методом обобщенных линейных моделей (Квази-Пуассон, сверхдисперсия) с ковариатами

Филотип	Контроль — КБС, р	Контроль — СНнФВ, р	КБС–СНнФВ, р
<i>Bacillota</i>	<0,001	<0,001	0,576
<i>Bacteroidota</i>	<0,001	<0,001	0,094
<i>Actinobacteriota</i>	<0,001	0,026	0,284
<i>Verrucomicrobiota</i>	0,179	0,003	0,792
<i>Alphaproteobacteriota</i>	0,657	0,865	0,442
<i>Methanobacteriota</i>	0,058	0,152	0,003
<i>Bacillota/Bacteroidota</i>	<0,001	<0,001	0,464

Примечание: КБС — коронарная болезнь сердца, КМ — кишечная микробиота, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса.

Таблица 5

Корреляционные связи между относительной представленностью
таксономических единиц бактерий между собой по данным ПЦР-РВ

Семейство/род/	Семейство/род/вид	Коэффициент корреляции Спирмена, ρ	р после поправок	р до поправок
КБС				
<i>Bacteroides</i>	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	0,4	0,0416	0,001
<i>Bacteroides</i>	<i>Odoribacter sp.</i>	0,654	0	0,001
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	<i>Oscillibacter sp.</i>	0,527	0,001	0,001
СНнФВ				
<i>Bacteroides</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	-0,4	>0,05	0,026
<i>Christensenellaceae</i>	<i>Oscillibacter sp.</i>	0,655	0,0028	0,001
<i>Christensenellaceae</i>	<i>Odoribacter sp.</i>	0,49	>0,05	0,005
<i>Odoribacter sp.</i>	<i>Oscillibacter sp.</i>	0,498	>0,05	0,004
<i>Odoribacter sp.</i>	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	0,382	>0,05	0,034
<i>Odoribacter sp.</i>	<i>Subdoligranulum sp.</i>	0,453	>0,05	0,010
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	<i>Subdoligranulum sp.</i>	0,712	0,0004	0,001
Контроль				
<i>Christensenellaceae</i>	<i>Oscillibacter sp.</i>	0,445	>0,05	0,007
<i>Christensenellaceae</i>	<i>Enterobacteriaceae</i>	0,458	>0,05	0,005
<i>Oscillibacter sp.</i>	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	0,53	0,029	0,001
<i>Oscillibacter sp.</i>	<i>Subdoligranulum sp.</i>	0,659	0,001	0,001

Примечание: КБС — коронарная болезнь сердца, ПЦР-РВ — полимеразная цепная реакция в режиме реального времени, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса.

филотипов (база данных RDP, или протокол удаленного рабочего стола — Remote Desktop Protocol) в каждой исследуемой группе. Проведение анализа методом обобщенных линейных моделей с ковариатами (возраст, ИМТ) подтвердило наблюдаемую разницу для ряда таксонов между группами (таблица 4).

Наиболее важным показателем, отражающим баланс экосистемы КМ, является соотношение *Bacillota/Bacteroidota* (ранее *Firmicutes/Bacteroidetes*) [7]. Нами впервые было показано, что данный показатель выше у лиц с КБС и СНнФВ по сравнению с контрольной группой (таблица 3).

По данным ПЦР-РВ были выявлены ассоциации между представленностью некоторых семейств/

родов/видов бактерий кишечника, которые потенциально могут регулировать численность друг друга через "чувство кворума". У пациентов с СНнФВ относительное содержание рода *Bacteroides* обратно коррелировало с содержанием вида *Enterococcus faecalis* (умеренная сила, $\rho = -0,4$). Также при СН была выявлена прямая корреляционная связь средней силы между представленностью рода *Odoribacter* и семейством *Christensenellaceae*, родами *Oscillibacter*, *Subdoligranulum* и видом *Faecalibacterium prausnitzii*. При использовании поправки на множественное сравнение значение p для данных показателей оказалось $\geq 0,05$. После поправок на множественное сравнение статически значимыми оказались следующие ассоциации: прямая связь за-

Таблица 6

Корреляционные связи между относительной представленностью родов бактерий по данным ПЦР-РВ и структурно-функциональными показателями сердца

Параметр по данным ЭхоКГ	Семейство/род/вид	Коэффициент корреляции Спирмена, ρ	ρ после поправок	ρ до поправок
КБС				
Масса миокарда ЛЖ	<i>Oscillibacter sp.</i>	0,334	>0,05	0,008
ИММЛЖ	<i>Oscillibacter sp.</i>	0,304	>0,05	0,016
КДО ЛЖ	<i>Enterobacteriaceae</i>	0,381	>0,05	0,002
КДР ЛЖ	<i>Enterobacteriaceae</i>	0,401	0,040	0,001
СНнФВ				
Толщина ЗС ЛЖ	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	-0,448	>0,05	0,012
Толщина ЗС ЛЖ	<i>Odoribacter sp.</i>	-0,362	>0,05	0,046
Толщина ЗС ЛЖ	<i>Oscillibacter sp.</i>	-0,489	>0,05	0,005
Толщина ЗС ЛЖ	<i>Ruminococcus sp.</i>	0,517	>0,05	0,003
ИММЛЖ	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	-0,378	>0,05	0,036
ИОЛП	<i>Bifidobacterium sp.</i>	-0,396	>0,05	0,027
КСО ЛЖ	<i>Lactobacillaceae</i>	-0,376	>0,05	0,0373
СДЛА	<i>Bacteroides</i>	0,443	>0,05	0,013
Контроль				
КСО ЛЖ	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	0,392	>0,05	0,018
Толщина МЖП	<i>Enterococcus faecalis</i>	-0,352	>0,05	0,036
Толщина МЖП	<i>Oscillibacter sp.</i>	-0,405	>0,05	0,014

Примечание: ЗС ЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, КБС — коронарная болезнь сердца, КДО ЛЖ — конечный диастолический объем левого желудочка, КДР ЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка, КСО ЛЖ — конечный систолический объем левого желудочка, МЖП — межжелудочковая перегородка, ПЦР-РВ — полимеразная цепная реакция в режиме реального времени, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, ЭхоКГ — эхокардиография.

Таблица 7

Корреляционные связи между относительной представленностью родов ТМА-продуцирующих бактерий по результатам NGS и данными ЭхоКГ у пациентов с СНнФВ

Показатели	Род	Коэффициент корреляции Спирмена, ρ	ρ после поправок	ρ до поправок
Структурно-функциональные показатели сердца по данным ЭхоКГ				
Толщина МЖП	<i>Atopobium</i>	0,43	>0,05	0,009
ИОЛП	<i>Lachnospirillum</i>	0,42	>0,05	0,012
ИММЛЖ	<i>Megasphaera</i>	0,48	>0,05	0,004
Масса миокарда ЛЖ	<i>Megasphaera</i>	0,44	>0,05	0,008
Объем ЛП	<i>Megasphaera</i>	0,44	>0,05	0,009
СДЛА	<i>Bacteroides</i>	0,45	>0,05	0,006
СДЛА	<i>Flavonifractor</i>	0,45	>0,05	0,007
Клинические параметры				
АГ	<i>Raoultella</i>	-0,46	>0,05	0,005
АГ	<i>Ruminiclostridium</i>	-0,76	0,001	0,001
АГ	<i>Veillonella</i>	0,40	>0,05	0,017
ФП/ТП	<i>Bacteroides</i>	0,43	>0,05	0,009
ФП/ТП	<i>Hungatella</i>	0,52	>0,05	0,001
Катетерная абляция	<i>Lactobacillus</i>	-0,40	>0,05	0,016
Катетерная абляция	<i>Ruminiclostridium</i>	0,44	0,023	0,001
Катетерная абляция	<i>Anaeromassilibacillus</i>	0,45	>0,05	0,006

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, ТМА — триметиламин, ФП/ТП — фибрилляция/трепетание предсердий, ЭхоКГ — эхокардиография, NGS — next generation sequencing (секвенирование нового поколения).

Таблица 8

Корреляционные связи между относительной представленностью семейств и некоторыми клинико-лабораторными параметрами у пациентов с КБС и СНнФВ

Клинические параметры	Порядок/семейство	Коэффициент корреляции Спирмена, ρ	p после поправок	p до поправок
АГ	<i>Clostridia/Hungateiclostridiaceae</i>	-0,76	<0,001	<0,001
АГ	<i>Lactobacillales/Streptococcaceae</i>	0,55	0,046	0,001
ЖТ/ФЖ	<i>Methanomassiliicoccales/Methanomassiliicoccaceae</i>	0,49	0,001	<0,001
ЖТ/ФЖ	<i>Methanomassiliicoccales/Methanomethylophilaceae</i>	0,49	0,001	<0,001
CRT-D	<i>Syntrophomonadales/Syntrophomonadaceae</i>	0,55	<0,001	<0,001
CRT-D	<i>Micrococcales/Micrococcaceae</i>	-0,58	0,02	0,001
ХС ЛНП	<i>Clostridiales/Peptococcaceae</i>	-0,50	>0,05	<0,01
ХС ЛНП	<i>Bacteroidales/Porphyromonadaceae</i>	-0,39	>0,05	0,02
ХС ЛНП	<i>Coriobacteriales/Coriobacteriaceae</i>	-0,36	>0,05	0,04
ХС ЛНП	<i>Pseudomonadales/Pseudomonadaceae</i>	-0,34	>0,05	0,05
ТГ	<i>Burkholderiales/Sutterellaceae</i>	0,36	>0,05	0,03
ТГ	<i>Micrococcales/Micrococcaceae</i>	-0,35	>0,05	0,04
ТГ	<i>Victivallales/Victivallaceae</i>	0,34	>0,05	0,04
ХС ЛВП	<i>Sphingomonadales/Erythrobacteraceae</i>	-0,56	0,032	0,004

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ЖТ/ФЖ — желудочковая тахикардия/фибрилляция желудочков, КБС — коронарная болезнь сердца, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, ТГ — триглицериды, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, CRT-D — кардиовертер-дефибриллятор с функцией сердечной ресинхронизирующей терапии.

метной силы между представленностью семейства *Christensenellaceae* и рода *Oscillibacter sp.* и прямая связь рода *Subdoligranulum* и вида *Faecalibacterium prausnitzii*. Все результаты представлены в таблице 5.

Была проанализирована взаимосвязь между составом КМ и некоторыми структурно-функциональными показателями миокарда по данным ЭхоКГ. У пациентов с КБС выявлена прямая корреляционная связь умеренной силы между представленностью рода *Oscillibacter* и массой миокарда ЛЖ/индексом массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ). Такая же корреляционная связь до поправки на множественные сравнения была выявлена между представленностью бактерий семейства *Enterobacteriaceae* и такими ЭхоКГ-показателями, как конечный диастолический объем ЛЖ, конечный систолический объем ЛЖ, конечный диастолический размер ЛЖ.

В группе СНнФВ толщина задней стенки ЛЖ (ЗС ЛЖ) была обратно связана с представленностью семейства *Enterobacteriaceae*, родов *Odoribacter*, *Oscillibacter* и вида *Faecalibacterium prausnitzii*. Также была выявлена обратная корреляционная связь умеренной силы между ИММЛЖ и *Faecalibacterium prausnitzii*, а также между индексом объема левого предсердия (ИОЛП) и *Bifidobacterium sp.*

У лиц контрольной группы толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) обратно коррелировала с содержанием *Enterococcus faecalis* и *Oscillibacter sp.* Все результаты представлены в таблице 6.

У пациентов с СНнФВ были выявлены ассоциации между составом КМ по данным NGS и клинико-инструментальными параметрами. Обнаружена прямая корреляционная связь умеренной силы между представленностью рода *Megasphaera* и массой миокарда ЛЖ/ИММЛЖ и объемом левого предсердия (ЛП). Также пропорции родов *Bacteroides* и *Flavonifractor* прямо коррелировали с уровнем систолического давления в легочной артерии (СДЛА). Что касается клинических параметров, представленность родов *Raoultella* и *Ruminiclostridium* обратно коррелировала с наличием у пациентов артериальной гипертензии (АГ), а представленность *Veillonella*, напротив, была прямо связано с АГ. Содержание родов *Bacteroides* и *Hungatella* было прямо связано с наличием у пациентов фибрилляции предсердий/трепетания предсердий (ФП/ТП). Однако после проведения поправки на множественные сравнения большая часть ассоциаций утратила статистическую значимость. Все результаты представлены в таблице 7.

У пациентов с КБС и СНнФВ были выявлены статистически значимые ассоциации между относительной представленностью семейств бактерий, архей и клинико-лабораторными параметрами. Обнаружена обратная корреляционная связь высокой силы между представленностью семейства *Hungateiclostridiaceae* и наличием АГ. Относительная представленность семейства *Streptococcaceae* также прямо коррелировали с наличием АГ у пациентов с КБС и СНнФВ. Нами впервые обнаружена ассоциация между семействами архей

Methanomassiliicoccaceae, *Methanomethylophilaceae* и нарушениями ритма — желудочковой тахикардией/фибрилляцией желудочков (ЖТ/ФЖ), которые и являются непосредственной причиной смерти у пациентов с КБС и СН. Однако после проведения поправки на множественные сравнения большая часть ассоциаций семейств с уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) и триглицеридов (ТГ) утратила статистическую значимость. Полученные результаты представлены в таблице 8.

Обсуждение

Особенности состава КМ и взаимосвязей между некоторыми ее представителями на различных стадиях сердечно-сосудистого континуума

Анализ состава КМ выявил существенные различия на уровне филотипов между исследуемыми группами. У пациентов с КБС и СНнФВ содержание филотипов *Bacillota* и *Alphaproteobacteriota*, к которым относятся большинство триметиламин (ТМА)-образующих бактерий, было выше, чем в контрольной группе. В настоящем исследовании впервые было выявлено, что показатель *Bacillota/Bacteroidota* выше в группах КБС и СНнФВ по сравнению с пациентами в группе контроля.

Бактерии кишечника "общаются" и "координируют" свое поведение с помощью секреции сигнальных молекул: олигопептидов у грамположительных бактерий, N-ацетилгомосеринов у грамотрицательных бактерий, которые выступают в качестве "слов" в языке бактерий. Данное явление носит название "чувство кворума" (англ. "quorum sensing"), которое детерминировано в генетическом материале бактерий и связано с экспрессией генов в ответ на изменение плотности в популяции микроорганизмов. "Чувство кворума" позволяет бактериям переключаться между двумя различными программами экспрессии генов: одна из них предпочтительна для низкой плотности клеток, индивидуального, асоциального поведения, а другая — для высокой плотности, многочисленной популяции, социального поведения [8]. Ключевыми метаболитами КМ, которые играют важнейшую роль в патогенезе атеросклеротических ССЗ, служат триметиламин-N-оксид (ТМАО), короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) и уремиические токсины. Одна из гипотез заключается в том, что продуценты проатерогенных метаболитов (ТМАО, уремические токсины и липополисахариды) и кардиопротективных метаболитов (КЦЖК), находятся в антагонистических отношениях. Нами была выявлена прямая корреляционная связь между представленностью рода *Bacteroides*, родов *Odoribacter* и *Faecalibacterium prausnitzii* у пациентов с КБС. Объединяет роды *Bacteroides*, *Odoribacter* и *Faecalibacterium prausnitzii* то, что они являются

продуцентами бутирата. Кроме того, нами была выявлена прямая корреляционная связь между представленностью родов *Bacteroides*, *Odoribacter* и вида *Faecalibacterium prausnitzii* у пациентов с КБС. Прямая корреляция между данными представителями КМ при КБС может быть обусловлена сниженной представленностью продуцентов КЦЖК у пациентов с ишемической болезнью сердца, что было подтверждено в нескольких исследованиях [9, 10].

Обращает на себя внимание прямая корреляция заметной силы между представленностью рода *Oscillibacter* и *Faecalibacterium prausnitzii* и в группе КБС, и в группе контроля. На сегодняшний день роль *Oscillibacter sp.* в рамках сердечно-сосудистой патологии остается неизвестной; имеются ограниченные данные о роли бактерий этого рода организме человека: его считают одним из источников эндотоксина (липополисахарида) [11]. Предполагается, что данный род может создавать провоспалительный фон, который, в свою очередь, стимулирует образование уремических токсинов другими микроорганизмами. Таким образом, в составе КМ практически невозможно выделить комменсалов (совместно существующих микроорганизмов), оказывающих исключительно благотворное либо отрицательное влияние на сердечно-сосудистую систему организма хозяина. В рамках обследования пациентов с КБС и СНнФВ мы поставили перед собой задачу изучить не только отдельные семейства/роды/виды, но и консорциумы микроорганизмов, т.к. в патогенез атеросклероза вовлечены именно консорциумы, а не отдельные виды микроорганизмов. В настоящей работе представлены бактериальные сигнатуры ("сцепки" различных таксономических единиц бактерий), которые потенциально могут иметь прикладное значение в контексте КБС и СНнФВ.

Ассоциации между численностью некоторых представителей КМ и клинико-инструментальными показателями у больных КБС и СНнФВ

В настоящем исследовании с помощью ПЦР-РВ и NGS были выявлены ассоциации между представленностью некоторых семейств/родов/видов, с одной стороны, и некоторыми клинико-лабораторными параметрами и данными ЭхоКГ у пациентов с КБС и СН, с другой. Так, выявлена обратная корреляционная связь между *Faecalibacterium prausnitzii* и показателями толщины ЗС ЛЖ и ИММЛЖ у пациентов с СН. Ранее в других работах было описано численное снижение представленности *Faecalibacterium prausnitzii* у пациентов с КБС и СН [12, 13]. В совокупности эти данные согласуются с тем фактом, что данная бактерия продуцирует бутират, который препятствует развитию гипертрофии кардиомиоцитов, уменьшает воспаление и фиброз миокарда, снижает апоптоз и продукцию активных форм кислорода [14, 15].

Одним из результатов настоящей работы является обнаружение обратной корреляции между представленностью рода *Bifidobacterium sp.* и ИОЛП. Эти данные согласуются с результатами исследования Фадеевой М. В. и др. (2020), где также была выявлена отрицательная корреляция между представленностью семейства *Bifidobacteriaceae*, размерами ЛП, толщиной МЖП и толщиной ЗС ЛЖ [3].

Отдельно исследовали взаимосвязь между клинико-лабораторными показателями, ЭхоКГ параметрами и ТМА-продуцирующими родами КМ при СНнФВ. Бактерии в кишечнике человека обладают триметиламинлиазной системой (*CutC/D*) и карнитиновой системой оксигеназы/редуктазы типа *Rieske* (*CntA/B* и *YeaW/X*) для метаболизма холина и карнитина из рациона в ТМА [16, 17]. Мы проанализировали взаимосвязи 102 родов в составе КМ, несущих гены различных ТМА-лиаз, с клинико-лабораторными показателями и данными ЭхоКГ у пациентов с КБС и СНнФВ. Данные роды были выбраны на основании баз данных Human Microbiome Project, Unified Human Gastrointestinal Genome collection и других общедоступных баз данных КМ.

На сегодняшний день имеются неоднозначные данные о представителях КМ, способных к конверсии различных субстратов в ТМА [16]. Несмотря на наличие у рода *Bacteroides* кластера генов *cutC/D* [17], в исследовании *in vitro* получены доказательства того, что представители рода *Bacteroides* не способны продуцировать ТМА [18]. Имеются данные, что в различных популяциях наиболее распространенными родами в составе КМ, несущими ТМА-лиазу *cntA*, являются *Escherichia*, *Klebsiella*, *Shigella*, *Citrobacter* и *Pseudomonas* [17]. В первую пятерку родов с ТМА-лиазой *cutC* вошли роды *Lachnospirillum*, *Desulfovibrio*, *Klebsiella*, *Clostridium* и *Escherichia*. При этом относительная представленность бактерий, несущих *cntA*, не отличалась у пациентов с нарушением толерантности глюкозы, сахарным диабетом (СД) 2 типа, АГ, ожирением от таковой у лиц контрольной группы, но наблюдалась тенденция к ее повышению лиц с атеросклерозом. В частности, у пациентов с атеросклерозом была выше относительная представленность родов, несущих *cutC* — *Lachnospirillum*, *Clostridium*, *Olsenella*, *Escherichia*, *Klebsiella* и *Desulfovibrio*, по сравнению со здоровым контролем [17].

Выявленная нами прямая корреляция между представленностью рода *Flavonifractor* и уровнем СДЛА созвучна с данными исследований, показавших, что род *Flavonifractor* ассоциирован с наличием ожирения, ФП, ишемической болезни сердца — состояниями, которые могут быть причиной повышения СДЛА. Прямая корреляционная связь между ИОЛП и пропорцией рода *Lachnospirillum* нашла

отражение в работе зарубежных коллег, где было показано, что представленность *Lachnospirillum* была выше у пациентов с ФП, чем у здоровых лиц. Это может быть обусловлено также способностью данного рода к продукции большого количества ТМАО [19].

В настоящей работе выявлены прямые корреляционные связи между родами бактерий и некоторыми ЭхоКГ и клиническими параметрами, однако не все из них поддаются объяснению с клинической точки зрения. В частности, была выявлена ассоциация между представленностью рода *Atopobium* и толщиной МЖП, в то время как в крупном исследовании было обнаружено, что несколько родов, включая *Bacteroides* и *Atopobium*, маловероятно ассоциированы с ишемической болезнью сердца/СД 2 типа, а значит, и с СН [20].

В настоящем исследовании подавляющее большинство пациентов с КБС и СНнФВ имели АГ. На сегодняшний день опубликованы результаты исследований, наглядно демонстрирующих влияние КМ и ее метаболитов на патогенез АГ: у пациентов на фоне диеты с низким содержанием соли повышается уровень КЦЖК в плазме крови [21], у лиц после трансплантации отмытой фекальной микробиоты снижается артериальное давление (АД) [22], после голодания у пациентов пролонгируется нормотензивный эффект DASH-диеты (Dietary Approaches to Stop Hypertension, диетические подходы к предотвращению гипертонии), который был опосредован изменением состава КМ [23]. Несмотря на имеющиеся убедительные данные, полученные в исследованиях FINRISK (National FINRISK Study) и HELIUS (Healthy Life in an Urban Setting), вклад КМ в величину АД весьма скромный. В исследовании FINRISK (2002) были выявлены взаимосвязи между 45 родами бактерий и 19 представителями рода *Lactobacillus* с различными показателями АД, однако характер взаимосвязей был слабым [24]. Также в исследовании HELIUS было выявлено, что изменение состава КМ могло объяснить всего лишь 4,4% вариабельности систолического АД, и 4,3% — диастолического АД, соответственно [25]. Особенностями данных исследований, которые могли повлиять на результаты, были когорты из различных этнических групп, а также наличие коморбидных заболеваний. Важной находкой была обратная корреляция высокой силы между АГ и представленностью семейства *Hungateiclostridiaceae*, представители которого продуцируют ацетат и лактат [26]. Ацетат является преобладающей КЦЖК в толстой кишке [27]. По данным ряда исследований, ацетат обладает симпатолитическим эффектом, выражающимся в т.ч. в снижении уровня АД [28].

На данный момент о роли архей в патогенезе хронических неинфекционных заболеваний, включая ССЗ, известно мало. Одной из функций

археома человека является частичная утилизация ТМА за счет его превращения в метан. В настоящей работе показано, что самое высокое содержание метанопродукторов было в группе СНнФВ. Важной находкой нашей работы стала прямая корреляция умеренной силы между представленностью метанпродуцирующих семейств архей *Methanomassiliicoccaceae*, *Methanomethylophilaceae* и жизнеугрожающими нарушениями ритма (ЖТ/ФЖ). По последним данным, синдром избыточного бактериального роста (СИБР) широко распространен у пациентов с СН и независимо ассоциируется с неблагоприятными исходами: СИБР связан с повышенным риском повторной госпитализации у пациентов с СНнФВ и с увеличением риска сердечно-сосудистой смерти при СН с сохраненной фракцией выброса [29]. В дальнейшем было показано, что именно синдром избыточного метаногенного роста, а не СИБР, обладает прогностической ценностью в отношении неблагоприятных исходов [29]. Наши результаты согласуются с данными Фадеевой М. В. и др. (2019), показавшими, что СИБР может служить дополнительным фактором риска ЖТ [30]. Принципиальная разница заключается в том, что избыточная продукция метана вызвана не избыточным бактериальным ростом, а чрезмерным ростом архей. С учетом того, что мы не проводили пациентам дыхательные тесты и другие специфические тесты на предмет СИБР, можем лишь предполагать наличие СИБР в нашей группе пациентов с СНнФВ.

Наряду с этим были выявлены ассоциации между наличием имплантированного кардиовертера-дефибриллятора с функцией сердечной ресинхронизирующей терапии (CRT-D) и представленностью некоторых семейств, о которых ранее не было данных в контексте сердечно-сосудистых заболеваний, включая хроническую СН. Например, была выявлена корреляция между наличием у пациента CRT-D и представителями семейства *Syntrophomonadaceae*, которые относятся к наи-

более распространенным пропионат- и бутират-разлагающим синтрофным бактериям. Интерес представляет найденная обратная корреляция между наличием у пациента CRT-D и представленностью *Micrococcaceae* — продуцентами КЦЖК. Однако остается неясным, какое клиническое значение могут иметь данные ассоциации.

В ходе работы также были выявлены обратные ассоциации между наличием дислипидемии, в частности, обратные корреляции между уровнем ХС ЛНП, ТГ и представителями семейств, продуцирующих КЦЖК (*Peptococcaceae*, *Porphyromonadaceae*, *Pseudomonadaceae*) [31].

Заключение

У пациентов с КБС и СНнФВ в составе КМ выше содержание филопита *Bacillota*, к которым относится большинство ТМА-продуцирующих бактерий, выше ключевой показатель дисбиоза — соотношение *Bacillota/Bacteroidota*, ниже содержание филопита *Bacteroidota* — продуцентов основного пула КЦЖК. Представленность некоторых продуцентов КЦЖК (в частности, *Faecalibacterium prausnitzii*) обратно коррелирует с показателями гипертрофии миокарда. Относительная представленность метан-продуцирующих семейств архей *Methanomassiliicoccaceae*, *Methanomethylophilaceae* ассоциирована с жизнеугрожающими нарушениями ритма (ЖТ/ФЖ). Полученные данные могут служить базисом для разработки принципиально новых методов диагностики, профилактики и лечения множества заболеваний, включая ССЗ.

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

Литература/References

- Oren A, Garrity GM. Valid publication of the names of forty-two phyla of prokaryotes. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2021;71(10): 005056. doi:10.1099/ijsem.0.005056.
- Sitkin SI, Vakhitov TY, Demyanova EV. Microbiome, gut dysbiosis and inflammatory bowel disease: That moment when the function is more important than taxonomy. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(5):396-425. (In Russ.) Ситкин С. И., Вахитов Т. Я., Демьянова Е. В. Микробиом, дисбиоз толстой кишки и воспалительные заболевания кишечника: когда функция важнее таксономии. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(5):396-425. doi:10.18786/2072-0505-2018-46-5-396-425.
- Fadeeva MV, Kudryavtseva AV, Krasnov GS, et al. Intestinal Microbiota in Patients with Chronic Heart Failure and Systolic Dysfunction. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(2):35-44. (In Russ.) Фадеева М. В., Кудрявцева А. В., Краснов Г. С. и др. Кишечная микробиота у больных хронической сердечной недостаточностью с систолической дисфункцией. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(2):35-44. doi:10.22416/1382-4376-2020-30-2-35-44.
- Vlasov AA, Salikova SP, Golovkin NV, et al. Intestinal Microbial-tissue Complex and Chronic Heart Failure (part 1): Pathogenesis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(3):462-9.

- (In Russ.) Власов А.А., Саликова С.П., Головкин Н.В. и др. Микробно-тканевой комплекс кишечника и хроническая сердечная недостаточность (часть 1): патогенез. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;17(3):462-9. doi:10.20996/1819-6446-2021-06-12.
5. Ivashkin VT, Medvedev OS, Poluektova EA, et al. Direct and Indirect Methods for Studying Human Gut Microbiota. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(2):19-34. (In Russ.) Ивашкин В.Т., Медведев О.С., Полуктова Е.А. и др. Прямые и косвенные методы изучения микробиоты человека. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(2):19-34. doi:10.22416/1382-4376-2022-32-2-19-34.
 6. Drapkina OM, Ashniev GA, Zlobovskaya OA, et al. Diversities in the Gut Microbial Patterns in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Diseases and Certain Heart Failure Phenotypes. Biomedicines. 2022;10(11):2762. doi:10.3390/biomedicines10112762.
 7. Drapkina OM, Zhamalov LM. Gut microbiota: a new risk factor for atherosclerosis? Profilakticheskaya Meditsina. 2022;25(11):92-7. (In Russ.) Драпкина О.М., Жамалов Л.М. Микробиота кишечника — новый фактор риска атеросклероза? Профилактическая медицина. 2022;25(11):92-7. doi:10.17116/profmed2022251192.
 8. Laryushina IE. The main mechanisms of "quorum sense" and their implementation in the multimicrobial community (review). Animal Husbandry and Fodder Production. 2020;103(4):160-73. (In Russ.) Ларюшина И.Э. Основные механизмы "чувства кворума" и их реализация в мультимикробном сообществе (обзор). Животноводство и кормопроизводство. 2020;103(4):160-73. doi:10.33284/2658-3135-103-4-160.
 9. Choroszy M, Litwinowicz K, Bednarz R, et al. Human Gut Microbiota in Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Metabolites. 2022;12(12):1165. doi:10.3390/metabo12121165.
 10. Jie Z, Zhu Q, Zou Y, et al. A consortium of three-bacteria isolated from human feces inhibits formation of atherosclerotic deposits and lowers lipid levels in a mouse model. iScience. 2023;26(6):106960. doi:10.1016/j.isci.2023.106960.
 11. Zhang X, Gérard P. Diet-gut microbiota interactions on cardiovascular disease. Comput Struct Biotechnol J. 2022;20:1528-40. doi:10.1016/j.csbj.2022.03.028.
 12. Khazova EV, Safina DD. State of the gut microbiota in patients with chronic heart failure. Medical News of North Caucasus. 2023;18(1):104-10. (In Russ.) Хазова Е.В., Сафина Д.Д. Состояние кишечной микробиоты у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2023;18(1):104-10. doi:10.14300/mnnc.2023.18024.
 13. Stepanov MS, Karpunina NS, Khlynova OV, et al. Influence of intestinal microbiota on pathogenesis of cardiovascular diseases. Perm Medical Journal. 2023;40(1):94-107. (In Russ.) Степанов М.С., Карпунина Н.С., Хлынова О.В. и др. Влияние кишечной микробиоты на патогенез кардиоваскулярных заболеваний. Пермский медицинский журнал. 2023;40(1):94-107. doi:10.17816/pmj40194-107.
 14. Challa AA, Lewandowski ED. Short-Chain Carbon Sources: Exploiting Pleiotropic Effects for Heart Failure Therapy. JACC Basic Transl Sci. 2022;7(7):730-42. doi:10.1016/j.jacbs.2021.12.010.
 15. Drapkina OM, Shirobokikh OE. Role of Gut Microbiota in the Pathogenesis of Cardiovascular Diseases and Metabolic Syndrome. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(4):567-74. (In Russ.) Драпкина О.М., Широбокых О.Е. Роль кишечной микробиоты в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(4):567-74. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-4-567-574.
 16. Grigorieva IN. Atherosclerosis and trimethylamine-N-oxide — the gut microbiota potential. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(9):5038. (In Russ.) Григорьева И.Н. Атеросклероз и триметиламин-N-оксид — потенциал кишечной микробиоты. Российский кардиологический журнал. 2022;27(9):5038. doi:10.15829/1560-4071-2022-5038.
 17. Cai YY, Huang FQ, Lao X, et al. Integrated metagenomics identifies a crucial role for trimethylamine-producing Lachnospirillum in promoting atherosclerosis. NPJ Biofilms Microbiomes. 2022;8(1):11. doi:10.1038/s41522-022-00273-4.
 18. Romano KA, Vivas EI, Amador-Noguez D, et al. Intestinal microbiota composition modulates choline bioavailability from diet and accumulation of the proatherogenic metabolite trimethylamine-N-oxide. mBio. 2015;6(2):e02481. doi:10.1128/mBio.02481-14.
 19. Qiu L, Yang D, Tao X, et al. Enterobacter aerogenes ZDY01 attenuates choline-induced trimethylamine N-oxide levels by remodeling gut microbiota in mice. J Microbiol Biotechnol. 2017;27:1491-9. doi:10.4014/jmb.1703.03039.
 20. Yang Q, Lin SL, Kwok MK, et al. The Roles of 27 Genera of Human Gut Microbiota in Ischemic Heart Disease, Type 2 Diabetes Mellitus, and Their Risk Factors: A Mendelian Randomization Study. Am J Epidemiol. 2018;187(9):1916-22. doi:10.1093/aje/kwy096.
 21. Chen L, He FJ, Dong Y, et al. Modest Sodium Reduction Increases Circulating Short-Chain Fatty Acids in Untreated Hypertensives: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Hypertension. 2020;76(1):73-9. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14800.
 22. Zhong HJ, Zeng HL, Cai YL, et al. Washed Microbiota Transplantation Lowers Blood Pressure in Patients With Hypertension. Front Cell Infect Microbiol. 2021;11:679624. doi:10.3389/fcimb.2021.679624.
 23. Maifeld A, Bartolomeaus H, Löber U, et al. Fasting alters the gut microbiome reducing blood pressure and body weight in metabolic syndrome patients. Nat Commun. 2021;12(1):1970. doi:10.1038/s41467-021-22097-0.
 24. Palmu J, Salosensaari A, Havulinna AS, et al. Association Between the Gut Microbiota and Blood Pressure in a Population Cohort of 6953 Individuals. J Am Heart Assoc. 2020;9(15):e016641. doi:10.1161/JAHA.120.016641.
 25. Verhaar BJH, Collard D, Prodan A, et al. Associations between gut microbiota, faecal short-chain fatty acids, and blood pressure across ethnic groups: The HELIUS study. Eur Heart J. 2020;41:4259-67. doi:10.1093/eurheartj/ehaa704.
 26. Frolova MS, Suvorova IA, Iablokov SN, et al. Genomic reconstruction of short-chain fatty acid production by the human gut microbiota. Front Mol Biosci. 2022;9:949563. doi:10.3389/fmolb.2022.949563.
 27. Tlyustangelova RK, Dolinny SV, Pshenichnaya NYu. The role of short-chain fatty acids in the pathogenesis of acute intestinal infections and post-infectious syndromes. RMJ. 2019;27(10):31-5. (In Russ.) Тлюстангелова Р.К., Долинный С.В., Пшеничная Н.Ю. Роль короткоцепочечных жирных кислот в патогенезе острых кишечных инфекций и постинфекционных синдромов. РМЖ. 2019;27(10):31-35. EDN HECFJC.

28. Poll BG, Xu J, Jun S, et al. Acetate, a Short-Chain Fatty Acid, Acutely Lowers Heart Rate and Cardiac Contractility Along with Blood Pressure. *J Pharmacol Exp Ther.* 2021;377(1):39-50. doi:10.1124/jpet.120.000187.
29. Hoegenauer C, Hammer HF, Mahnert A, et al. Methanogenic archaea in the human gastrointestinal tract. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022;19(12):805-13. doi:10.1038/s41575-022-00673-z.
30. Fadeeva MV, Skhirtladze MR, Ivashkin VT. Small Intestinal Bacterial Overgrowth Syndrome as a Risk Factor for Ventricular Tachycardia in Chronic Heart Failure with Left Ventricular Systolic Dysfunction. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2019;29(3):38-48. (In Russ.) Фадеева М.В., Схиртладзе М.Р., Ивашкин В.Т. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке как фактор риска развития желудочковой тахикардии при хронической сердечной недостаточности с систолической дисфункцией левого желудочка. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2019;29(3):38-48. doi:10.22416/1382-4376-2019-29-3-38-48.
31. Anachad O, Taouil A, Taha W, et al. The Implication of Short-Chain Fatty Acids in Obesity and Diabetes. *Microbiol Insights.* 2023;16:11786361231162720. doi:10.1177/11786361231162720.

Роль биомаркеров обмена коллагена и системного воспаления в ремоделировании миокарда у пациентов со стабильной хронической ишемической болезнью сердца и обструктивным апноэ сна

Осипова О.А.^{1,2}, Гостева Е.В.^{1,3}, Петричко Т.А.⁴, Пономаренко Т.Н.¹, Букатов В.В.¹, Шепель Р.Н.², Васильева Л.В.³, Крышка А.А.¹, Сердюкова А.В.¹, Брижанева А.С.¹

¹ФГАОУ ВО "Белгородский государственный национальный исследовательский университет". Белгород; ²ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ³ФГАОУ ВО "Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко" Минздрава России. Воронеж; ⁴КГБОУ ДПО "Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения" Министерства здравоохранения Хабаровского края. Хабаровск, Россия

Цель. Изучить взаимосвязь биомаркеров обмена коллагена и системного воспаления с ремоделированием левого желудочка (ЛЖ) у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) и обструктивным апноэ сна (ОАС).

Материал и методы. В исследование включено 195 пациентов со стабильной ИБС, из которых 63 без ОАС и 132 больных ИБС с ОАС. Средний возраст пациентов составил 63,4±3,7 года. Оценку биомаркеров обмена коллагена и системного воспаления проводили, определяя концентрацию матриксной металлопротеиназы (ММП)-9, тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1, моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1) и рассчитывая индексы: NLR (соотношение нейтрофилы/лимфоциты), PLR (тромбоциты/лимфоциты). Эхокардиография выполнялась по стандартному протоколу.

Результаты. Установлено отсутствие статистически значимых различий по показателям системного воспаления (MCP-1, индексы NLR, PLR) между группой пациентов с ИБС и ИБС с легкой степенью ОАС, и достоверно более высокий уровень MCP-1, индексов NLR, PLR при более тяжелых формах ОАС. У пациентов ИБС с тяжелой формой ОАС эксцентрический тип ремоделирования ЛЖ диагностирован у 75% лиц, в то время как концентрический — всего у 25%.

Заключение. У больных стабильной ИБС установлено, что чем тяжелее ОАС, тем более выражено системное воспаление (MCP-1, NLR, PLR) и в большем проценте случаев имеет место эксцентри-

ческая гипертрофия ЛЖ, что, возможно, связано с дисбалансом маркеров фиброза (высокой концентрацией ММП-9 при почти неизменном уровне тканевого ингибитора ММП-1).

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, синдром обструктивного апноэ сна, системное воспаление, обмен коллагена, ремоделирование миокарда.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 27/10-2023

Рецензия получена 13/11-2023

Принята к публикации 27/11-2023



Для цитирования: Осипова О.А., Гостева Е.В., Петричко Т.А., Пономаренко Т.Н., Букатов В.В., Шепель Р.Н., Васильева Л.В., Крышка А.А., Сердюкова А.В., Брижанева А.С. Роль биомаркеров обмена коллагена и системного воспаления в ремоделировании миокарда у пациентов со стабильной хронической ишемической болезнью сердца и обструктивным апноэ сна. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(12):3819. doi:10.15829/1728-8800-2023-3819. EDN FPMMDJ

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: osipova_75@inbox.ru

[Осипова О.А. — д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии, в.н.с. отдела стратегического развития первичной медико-санитарной помощи, профессор кафедры кардиологии с курсом аритмологии и интервенционных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0002-7321-6529, Гостева Е.В. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-8771-2558, Петричко Т.А. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой терапии и профилактической медицины, ORCID: 0000-0003-1770-3370, Пономаренко Т.Н. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0009-0007-4056-0765, Букатов В.В. — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-1122-1816, Шепель Р.Н. — к.м.н., зам. директора по перспективному развитию медицинской деятельности, в.н.с., руководитель отдела научно-стратегического развития первичной медико-санитарной помощи, ORCID: 0000-0002-8984-9056, Васильева Л.В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-9900-556X, Крышка А.А. — аспирант кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0009-0009-3274-7217, Сердюкова А.В. — аспирант кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0003-4068-880X, Брижанева А.С. — ассистент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0009-0007-3640-652X].

Role of biomarkers of collagen metabolism and systemic inflammation in myocardial remodeling in patients with stable chronic coronary artery disease and obstructive sleep apnea

Osipova O. A.^{1,2}, Gosteva E. V.^{1,3}, Petrichko T. A.⁴, Ponomarenko T. N.¹, Bukatov V. V.¹, Shepel R. N.², Vasilyeva L. V.³, Kryshka A. A.¹, Serdyukova A. V.¹, Brizhaneva A. S.¹

¹Belgorod National Research University, Belgorod; ²National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow; ³Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh; ⁴Institute for Continuing Education of Healthcare Professionals, Khabarovsk, Russia

Aim. To study the relationship of biomarkers of collagen metabolism and systemic inflammation with left ventricular (LV) remodeling in patients with stable coronary artery disease (CAD) and obstructive sleep apnea (OSA).

Material and methods. The study included 195 patients with stable CAD, of which 63 without OSA and 132 patients with combination of CAD and OSA. The mean age of patients was 63.4±3.7 years. Biomarkers of collagen metabolism and systemic inflammation were assessed by determining the concentration of matrix metalloproteinase (MMP)-9, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and calculating the neutrophil-to-lymphocyte (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR). Echocardiography was performed according to a standard protocol.

Results. There were no significant differences in systemic inflammation parameters (MCP-1, NLR, PLR) between the group of patients with CAD and CAD with mild OSA and a significantly higher level of MCP-1, NLR, PLR in more severe OSA. In patients with CAD and severe OSA, the eccentric LV remodeling was diagnosed in 75% of individuals, while the concentric type was diagnosed in only 25%.

Conclusion. In patients with stable CAD, the more severe the OSA, the more pronounced systemic inflammation (MCP-1, NLR, PLR), and there are higher proportion of eccentric LV hypertrophy, which may be associated with an imbalance of fibrosis markers (high concentration of MMP-9 with an almost unchanged level of tissue inhibitor of MMP-1).

Keywords: coronary artery disease, obstructive sleep apnea, systemic inflammation, collagen metabolism, myocardial remodeling.

Relationships and Activities: none.

Osipova O. A.* ORCID: 0000-0002-7321-6529, Gosteva E. V. ORCID: 0000-0002-8771-2558, Petrichko T. A. ORCID: 0000-0003-1770-3370, Ponomarenko T. N. ORCID: 0009-0007-4056-0765, Bukatov V. V. ORCID: 0000-0002-1122-1816, Shepel R. N. ORCID: 0000-0002-8984-9056, Vasilyeva L. V. ORCID: 0000-0002-9900-556X, Kryshka A. A. ORCID: 0009-0009-3274-7217, Serdyukova A. V. ORCID: 0000-0003-4068-880X, Brizhaneva A. S. ORCID: 0009-0007-3640-652X.

*Corresponding author: osipova_75@inbox.ru

Received: 27/10-2023

Revision Received: 13/11-2023

Accepted: 27/11-2023

For citation: Osipova O. A., Gosteva E. V., Petrichko T. A., Ponomarenko T. N., Bukatov V. V., Shepel R. N., Vasilyeva L. V., Kryshka A. A., Serdyukova A. V., Brizhaneva A. S. Role of biomarkers of collagen metabolism and systemic inflammation in myocardial remodeling in patients with stable chronic coronary artery disease and obstructive sleep apnea. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(12):3819. doi:10.15829/1728-8800-2023-3819. EDN FPMMDJ

ИАГ — индекс апноэ-гиппноэ, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, ММП — матриксная металлопротеиназа, ОАС — обструктивное апноэ сна, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТИМП-1 — тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-1, MCP-1 — монокитарный хемоаттрактантный белок-1, ЭКГ — электрокардиография, NLR — количественное соотношение нейтрофилов и лимфоцитов, PLR — количественное соотношение тромбоцитов и лимфоцитов.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Обструктивное апноэ сна (ОАС) — наиболее распространенная форма нарушения дыхания во сне, приводит к уменьшению или отсутствию воздушного потока и оказывает влияние на тяжесть сердечно-сосудистых заболеваний.
- При ОАС перемежающаяся гипоксия приводит к повышению уровней циркулирующих воспалительных маркеров.

Что добавляют результаты исследования?

- У больных стабильной ишемической болезнью сердца с ОАС степень системного воспаления выше при более тяжелом течении ОАС.
- Дисбаланс соотношения маркеров фиброза ММП-9/ТИМП-1 (матриксная металлопротеиназа-9/тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-1) у больных ишемической болезнью сердца с наличием ОАС отражается в увеличении количества пациентов с эксцентрическим типом ремоделирования левого желудочка.

Key messages

What is already known about the subject?

- Obstructive sleep apnea (OSA) is the most common sleep-disordered breathing type, results in reduced or absent airflow and influences the severity of cardiovascular disease.
- In OSA, intermittent hypoxia leads to increased levels of circulating inflammatory markers.

What might this study add?

- In patients with stable coronary artery disease and OSA, the severity of systemic inflammation is higher with more severe OSA.
- An imbalance in matrix metalloproteinase-9/tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 ratio in patients with coronary artery disease and OSA is reflected in an increase in the number of patients with an eccentric left ventricular remodeling.

Введение

Среди всех заболеваний в Российской Федерации, ведущих к высокой смертности, лидирующее положение занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС), ее вклад в структуру смертности составляет 52,6% [1]. Исследования показали, что у пациентов с обструктивным апноэ сна (ОАС) сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность выше по сравнению с общей популяцией [2], именно поэтому эта группа пациентов в последнее десятилетие привлекает особое внимание медицинского сообщества. В ряде перекрестных исследований сообщалось о связи ОАС с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в частности ИБС [3]. Эпидемиологические исследования установили эти ассоциации, однако патогенетические механизмы, объясняющие связь между ОАС и ССЗ остаются до конца не известными, в связи с чем, активно продолжаются экспериментальные и клинические исследования, которые, возможно, представят полные данные о механизмах, лежащих в основе осложнений ОАС.

Предполагается, что гипоксия, которая развивается вследствие сужения или коллапса верхних дыхательных путей, имеет первостепенное значение для реализации патофизиологических механизмов развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы при ОАС за счет симпатической активации, окислительного стресса и системного воспаления [4].

ОАС связано с мультисистемным поражением органов-мишеней вследствие микро- и макрососудистых изменений, приводящих к каротидному и коронарному атеросклерозу, повышенной жесткости артерий, повреждению сетчатки, микроальбуминурии и ремоделированию сердца. Последнее включает гипертрофию левого желудочка (ЛЖ), а также диастолическую и систолическую дисфункцию сердца [5].

Кроме того, активация симпатической нервной системы при ОАС способствует сужению периферических сосудов, и вызывает повышение артериального давления и частоты сердечных сокращений. Системная гипертензия также может способствовать гипертрофии сердца, диастолической дисфункции и потенциально привести к сердечной недостаточности [6]. Кроме того, повышенное отрицательное внутригрудное давление, вызванное окклюзией дыхательных путей и, как следствие, повышенным дыхательным усилием, создает дополнительную механическую нагрузку на сердце, что приводит к прогрессированию сердечного ремоделирования [7].

Воспалительные процессы играют важную роль в патофизиологии сердечно-сосудистой системы, в то же время маркеры воспаления (цитокины, хемокины), связанные с сердечно-сосудистым

риском, повышены и у пациентов с ОАС. В связи с этим прилагаются усилия по выяснению причинно-следственных связей между ОАС и воспалительными процессами. Хроническая перемежающаяся гипоксия и фрагментация сна усиливают хроническую воспалительную реакцию, таким образом, хроническое стимулирование иммунной системы может играть существенную роль в патогенезе ОАС [8]. При воспалении стимулируется продукция цитокинов и хемокинов, в частности моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1) [9].

При воспалении нарушается баланс между матриксными металлопротеиназами (ММП) и их ингибиторами. Следует отметить, что гипотеза дополнительного участия маркеров фиброза, в частности ММП, в патогенетических механизмах и возможного использования их как маркеров хронической преходящей гипоксии, представляется новым и актуальным направлением [10].

Результаты исследований на культурах клеток человека и животных показали, что экспрессия, секреция и активность ММП индуцируются в условиях гипоксии [11], что позволяет предположить потенциальную роль ММП в развитии фиброза миокарда у пациентов с ОАС. Дисрегуляция функционирования ММП-9 сопряжена с развитием многих патологических состояний, в т.ч. ССЗ [12, 13]. Ингибирование протеолитической активности ММП осуществляется за счет связывания специфического тканевого ингибитора ММП-1 (ТИМП-1) с активным доменом ММП-9. Баланс между ММП-9 и ТИМП-1 определяет фактическую активность фермента и контролирует деградацию внеклеточного матрикса [13, 14]. Установлено, что уровень ТИМП-1 четко связан с тяжестью ОАС и не зависит от возраста, пола, индекса массы тела или сопутствующих ССЗ и цереброваскулярных заболеваний [15].

Цель исследования — изучить взаимосвязь биомаркеров фиброза миокарда и системного воспаления с ремоделированием ЛЖ у пациентов со стабильной ИБС и ОАС.

Материал и методы

В одномоментное когортное исследование, проведенное на базе областной клинической больницы святого Иоасафа (г. Белгород) и городской поликлиники № 18 (г. Воронеж) с мая 2021 по июнь 2023гг включено 195 пациентов со стабильной ИБС. Средний возраст пациентов составил $63,4 \pm 3,7$ года, из них 155 (79,5%) мужчин и 40 (20,5%) женщин. Контрольную группу составили 36 пациентов, сопоставимых по возрасту и полу, без клинически выраженных ССЗ.

Критерии включения: 1) стабильная стенокардия функционального класса 1-2; 2) подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии невключения: 1) возраст <50 лет; 2) хроническая сердеч-

Таблица 1

Демографическая характеристика и анамнестические данные пациентов, включенных в исследование

Показатель, единицы измерения	Группа контроля (n=36)	ИБС (n=63)	ИБС+ОАС (n=132)
Возраст, лет	62 (59; 64)	62 (58; 65)	64 (60; 69)
Пол (%), (м/ж)	26/10 (72,2/27,8)	52/11 (82,5/17,5)	103/29 (78/22)
ИМТ, кг/м ²	25,2±1,7	28,1±1,5	32,4±2,1 [#]
ЧСС, уд./мин	65±3,0	72±3,0	80±2,0 [#]
Стаж ИБС, лет (M±SD)	—	7,6±2,3	7,8±2,2
Наличие АГ, абс. (%)	—	50 (79,4)	132 (100) [#]
Наличие СД 2 типа, абс. (%)	2 (5,6)	17 (27,0)	49 (37,1) [#]
Наличие ХБП, абс. (%)	4 (11,1)	16 (25,4)	38 (28,8)
Наличие ФП, абс. (%)	0	7 (11,1%)	32 (24,2) [#]
Табакокурение, абс. (%)	12 (33,3)	37 (58,7)	83 (62,9)
Индекс пачка/лет, (M±SD)	11,0±1,5	11,5±2,0	12,0±2,0
Дислипидемия, абс. (%)	11 (30,6)	63 (100)	132 (100)
Отягощенная наследственность по ССЗ, абс. (%)	8 (22,2)	40 (63,5)	90 (68,2)

Примечание: [#] — $p < 0,05$, ^{##} — $p < 0,01$ — между группами 2 и 3. АГ — артериальная гипертензия, ИМТ — индекс массы тела, м/ж — мужчины/женщины, ОАС — обструктивное апноэ сна, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ЧСС — частота сердечных сокращений.

ная недостаточность III-IV функционального класса по NYHA (New-York Heart Association); 3) инфаркт миокарда, инсульт в анамнезе; 4) острые воспалительные заболевания или обострение хронических воспалительных заболеваний в предыдущие 6 мес.; 5) тяжелые поражения печени, почек; 6) онкозаболевания в анамнезе.

Диагноз ИБС установлен в соответствии с рекомендациями 2020г [16]. ОАС диагностировали в соответствии с рекомендациями [17], уровень тяжести ОАС оценивали по частоте возникновения респираторных событий: легкая степень ≥ 5 , но < 15 событий в час; умеренная ≥ 15 , но < 30 событий в час; тяжелая ≥ 30 событий в час. Синдром ОАС диагностирован, если ОАС сопровождается симптомами дневной сонливости, которая обычно определяется с использованием шкалы сонливости Эпворта (ESS) с порогом в 10 баллов (максимум 24).

Забор крови проводили в утренние часы из локтевой вены. Определение концентрации в плазме крови ММР-9, ТИМР-1, МСР-1 проводили методом иммуноферментного анализа на спектрофотометре BioRad xMark со спектральным диапазоном длины волны 200–1000 нм, шагом установки длины волны 1 нм, диапазоном измерений 0–4 ед. оптической плотности, с использованием высокочувствительных наборов — матриксная металлопротеиназа-9 (MMP-9, Human ELH-MMP9-1 (ELISA Kit, RayBiotech Inc., Китай), ELH-TIMP1-1 (ELISA Kit, RayBiotech Inc., Китай) (TIMP-1), моноцитарный хемотаксический фактор-1 ProcartaPlex Human MCP-1 SIMPLEX (ELISA Kit, Affymetrix (eBioscience), США). Размораживание плазмы проводилось однократно непосредственно перед исследованием.

Общий анализ крови был выполнен по стандартной методике с оценкой лейкоцитарной формулы, количества тромбоцитов. Рассчитывали индексы: NLR (количественное соотношение нейтрофилов и лимфоцитов): $NLR = N/L$; PLR — соотношение абсолютного количества тромбоцитов (P) и лимфоцитов (L), по формуле $PLR = P/L$.

Эхокардиографию проводили на сканерах Vivid-7 (Израиль) и MyLab 70 (Италия) по стандартному протоколу. Исследование проводили в положении больного лежа на левом боку в стандартных позициях с оценкой размерных, объемных и скоростных показателей ЛЖ.

Диагностика стабильной ИБС проводилась с помощью нагрузочной электрокардиографии (ЭКГ). Диагностическим ЭКГ-признаком ишемии является горизонтальная или косонисходящая депрессия сегмента ST $\geq 0,1$ мВ продолжительностью, по крайней мере, 0,06–0,08 сек от точки в одном или более ЭКГ-отведении и появление типичной стенокардии умеренной и высокой интенсивности.

Статистический анализ результатов проводили с использованием программного обеспечения STATISTICA 2016. Оценивали нормальность распределения непрерывных данных с использованием критерия Шапиро-Уилка. Непрерывные переменные с нормальным распределением представлены как среднее значение (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD). Для их сравнения применяли независимый выборочный T-критерий Непрерывные переменные, распределение которых отличается от нормального, представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q25; Q75]. Для их сравнения использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Категориальные переменные указаны как количество случаев (n) с частотой в %. Значение $p < 0,05$ считалось порогом статистической значимости.

Результаты

Все включенные в исследование пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия ОАС. Первую группу составили 63 пациента с ИБС без ОАС, вторую — 132 пациента с ИБС и ОАС. Основные анамнестические данные и проводимая фармакотерапия представлены в табли-

Таблица 2

Показатели системного воспаления и обмена коллагена
в изучаемых группах больных (Me, Q25; Q75)

Показатель, единицы измерения	Группа контроля (n=36)	ИБС (n=63)	ИБС+ОАС (n=132)		
			5≤ ИАГ >15 событий в час (n=52)	15≥ ИАГ <30 событий в час (n=44)	ИАГ ≥30 событий в час (n=36)
	1	2	3	4	5
МСР-1, пг/мл	56,8 (36,3;72,9)	88,2 (69,4;104,1)**	93,4 (80,9;114,7)	121,2 (95,3;139,0) ^{&&}	147,6 (126,2;161,7) ^{^^}
Индекс NLR	1,7 (1,2; 2,2)	1,8 (1,3;2,5)	1,8 (1,4;2,6)	2,1 (1,5; 2,8) ^{&}	2,9 (2,2; 3,5) ^{^^}
Индекс PLR	111,4 (85,2;128,3)	126,5 (89,8;160,9)*	134,1 (109,9;165,7)	172,2 (139,1;199,5) ^{&&}	221,9 (189,2;263,8) ^{^^}
ММП-9, нг/мл	29,3 (13,6;56,1)	42,4 (24,9;75,3)**	45,2 (25,7; 76,1)	57,3 (32,4;83,7) ^{&&}	68,0 (47,9;104,3) [^]
ТИМП-1, нг/мл	82,9 (53,2;197,2)	116,0 (45,0;159,7)**	123,5 (67,8;162,1)	134,1 (80,3;150,4) ^{&}	138,4 (76,9;152,7)
ММП-9/ТИМП-1, у.е.	0,35 (0,14;0,42)	0,37 (0,24;0,55)	0,37 (0,28;0,56)	0,43 (0,38;0,58) ^{&}	0,49 (0,39;0,62) [^]

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ — между группой 1 и 2; # — $p < 0,05$; ## — $p < 0,01$ — между 2 и 3; & — $p < 0,05$; && — $p < 0,01$ между 3 и 4; ^ — $p < 0,05$, ^^ — $p < 0,01$ — между 4 и 5. ИАГ — индекс апноэ-гипопноэ, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОАС — обструктивное апноэ сна, ММП-9 — матриксная металлопротеиназа-9 типа, ТИМП-1 — тканевой ингибитор ММП, у.е. — условные единицы, NLR — количественное соотношение нейтрофилов и лимфоцитов, PLR — количественное соотношение тромбоцитов и лимфоцитов.

Таблица 3

Типы геометрии ЛЖ у изучаемых групп пациентов (Me, Q25; Q75)

Показатель, единицы измерения	Группа контроля (n=36)	ИБС (n=63)	ИБС+ОАС (n=132)		
			5≤ ИАГ >15 событий в час (n=52)	15≥ ИАГ <30 событий в час (n=44)	ИАГ ≥30 событий в час (n=36)
	1	2	3	4	5
НГЛЖ, абс. (%)	30 (83,3)***	11 (17,5)	9 (17,3)	0	0
КРЛЖ, абс. (%)	4 (11,1)	18 (28,6)***	16 (30,8)	8 (18,2) ^{&&&}	4 (11,1) ^{^^}
КГЛЖ, абс. (%)	0	29 (46,0)***	23 (44,2)	16 (36,4) ^{&&}	5 (13,9) ^{^^^}
ЭГЛЖ, абс. (%)	2 (5,6)	5 (7,9)**	4 (7,7)	20 (45,4) ^{&&&}	27 (75,0) ^{^^^}

Примечание: ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ — между группой 1 и 2; && — $p < 0,01$; &&& — $p < 0,001$ — между 3 и 4; ^^ — $p < 0,01$, ^^ — $p < 0,001$ — между 4 и 5. ИАГ — индекс апноэ-гипопноэ, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОАС — обструктивное апноэ сна, ЛЖ — левый желудочек, НГ — нормальная геометрия ЛЖ, КРЛЖ — концентрическое ремоделирование ЛЖ, КГЛЖ — концентрическая гипертрофия ЛЖ, ЭГЛЖ — эксцентрическая гипертрофия ЛЖ.

це 1. Пациенты группы 2 (ИБС при наличии ОАС) имели более высокие показатели индекса массы тела ($\Delta 13,3\%$, $p < 0,05$) и частоты сердечных сокращений ($\Delta 10,0\%$, $p < 0,05$), чаще страдали сахарным диабетом 2 типа ($\Delta 27,2\%$, $p < 0,01$), артериальной гипертензией ($\Delta 20,6\%$, $p < 0,01$) и фибрилляцией предсердий ($\Delta 13,1\%$, $p < 0,05$) по сравнению с пациентами с ИБС без ОАС.

Мы проверили гипотезу о том, что дисбаланс между уровнями ММП-9 и ТИМП-1 связан с тяжестью ОАС. Для этого группу 2 разделили на три подгруппы в зависимости от тяжести ОАС легкая степень — 52 чел., средняя — 44 чел., тяжелая — 36 чел. Показатели системного воспаления и фиброза миокарда в изучаемых группах больных представлены в таблице 2. Установлено отсутствие достоверной разницы по показателям системного воспаления (МСР-1, индекс NLR, PLR) и фиброза миокарда (ММП-9, ТИМП-1, ММП-9/ТИМП-1) между группой пациентов с ИБС и подгруппой ИБС при наличии ОАС легкой степени. В то же время, в подгруппе средней тяжести ОАС уровень МСР-1 был выше на 22,9% ($p < 0,01$), NLR на 14,3% ($p < 0,05$),

PLR на 22,1% ($p < 0,01$), ММП-9 на 21,1% ($p < 0,01$), ТИМП-1 на 7,9% ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами с легкой степенью ОАС. В подгруппе тяжелой степени ОАС показатели МСР-1 были выше на 17,9% ($p < 0,01$), NLR на 27,6% ($p < 0,01$), PLR на 22,4% ($p < 0,01$), ММП-9 на 12,9% ($p < 0,05$) по сравнению с показателями пациентов из подгруппы средней тяжести. При оценке соотношения ММП-9/ТИМП-1 статистически значимых различий между контрольной группой, пациентами ИБС без ОАС и ИБС с легкой степенью ОАС не выявлено, в то время как при средней тяжести ОАС соотношение ММП-9/ТИМП-1 выше на 14,0% ($p < 0,05$) по сравнению с легкой степенью, и на 12,2% ($p < 0,05$) при тяжелой степени по сравнению со средней степенью тяжести ОАС.

Результаты анализа структуры и геометрии ЛЖ представлены в таблице 3. Установлено, что нормальную геометрию ЛЖ пациенты с ИБС и при коморбидности ИБС с легкой формой ОАС имели с одинаковой частотой. В подгруппах пациентов ИБС со средней и тяжелой степенью ОАС лиц с нормальной геометрией ЛЖ не было. Концентри-

ческое ремоделирование ЛЖ у пациентов со средней тяжестью ОАС на 40,9% встречалось чаще по сравнению с легкой ОАС ($p < 0,001$), а при тяжелой степени — на 39,0% чаще, чем при средней степени тяжести ОАС у лиц с ИБС ($p < 0,01$). Концентрическая гипертрофия ЛЖ на 17,6% встречалась чаще у пациентов со средней степенью тяжести, чем при легкой ($p < 0,01$), а при тяжелой степени — на 61,8% чаще, чем при средней степени тяжести ($p < 0,001$). Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ встречалась чаще на 83,0% у пациентов со средней степенью тяжести, чем при легкой ($p < 0,001$), а при тяжелой степени — на 39,5% чаще, чем при средней степени тяжести ($p < 0,01$). Таким образом, среди пациентов со стабильной ИБС (74,6%) и пациентов с ИБС с легкой степенью ОАС (75%) преобладали лица с концентрическим типом ремоделирования миокарда ЛЖ, при средней степени тяжести ОАС концентрический тип имели 54,6% лиц, и 45,4% — эксцентрический тип ремоделирования ЛЖ. У пациентов с ИБС с тяжелой формой ОАС эксцентрический тип ремоделирования ЛЖ имели 75% лиц, в то время как концентрический — всего 25%.

Обсуждение

На сегодняшний день патофизиологические механизмы, связывающие ОАС и ССЗ, остаются не до конца изученными. Одним из звеньев, связывающих эти состояния, является системное воспаление, поскольку провоспалительные цитокины вовлечены в регуляцию сна.

Nadeem R, et al. (2013), изучив стандартизированные средние различия (standardized mean difference, SMD), составившие для высокочувствительного С-реактивного белка 1,77, для фактора некроза опухоли α (TNF- α) — 1,03, для интерлейкина-6 (IL-6) — 2,16, для IL-8 — 4,22, подтвердили предположение о том, что ОАС является провоспалительным состоянием [18]. Одним из наиболее значимых хемокинов, активирующих моноциты и другие иммунные клетки, активно участвующие в воспалении, является MCP-1. В литературе нет однозначного мнения о связи между ОАС и уровнями MCP-1 в крови, в частности, в то время как некоторые исследования показали высокие уровни MCP-1 в сыворотке/плазме крови у пациентов с ОАС по сравнению с контрольной группой [19], другие исследования, напротив, не смогли подтвердить такую закономерность [20] или представили противоположные результаты [21]. В метаанализе Imani MM, et al. (2022) [22], который включал одиннадцать исследований, уровни MCP-1 в сыворотке/плазме крови у пациентов с ОАС были выше, чем в контрольной группе (SMD=0,81; $p=0,0007$), а также у лиц с тяжелым ОАС по сравнению с пациентами с легким и средней тяжести ОАС (SMD=0,42; $p < 0,0001$) [22].

В нашей предыдущей работе было установлено, что у пациентов со стабильной ИБС и ОАС выраженность системного воспаления выше, что отражается в более высоких индексах нейтрофилы/лимфоциты, моноциты/лимфоциты, тромбоциты/лимфоциты и тромбоциты $\times$ нейтрофилы/лимфоциты [23], однако не был представлен анализ в зависимости от степени тяжести ОАС. В настоящем исследовании продемонстрировано отсутствие достоверных различий по показателям системного воспаления (MCP-1, индексы NLR, PLR) между группой пациентов с ИБС и ИБС с легкой степенью ОАС и установлен более высокий уровень MCP-1, индексов NLR, PLR при ОАС средней и тяжелой степени.

Таким образом, при хронической перемежающейся гипоксии и фрагментации сна происходит активация системной воспалительной реакции; следовательно, хронически стимулируемая иммунная система может играть существенную роль в патогенезе ОАС.

Значимым элементом воспалительного процесса является дисрегуляция белков внеклеточного матрикса. Воспалительный стресс индуцирует выработку протеолитических ферментов (т.е. протеиназ) внутриклеточно. Протеиназы в первую очередь расщепляют коллаген, ламинин и эластин. Имеются убедительные доказательства того, что уровни ММП-9 и ТИМП-1 повышены у пациентов с ОАС, системной гипертензией, инфарктом миокарда и хронической ИБС [24, 25]. Любой дисбаланс между синтезом и деградацией коллагена может привести к его аномальному дополнительному отложению в различных тканях. В проведенном нами исследовании установлен сопоставимый уровень ММП-9 и ТИМП-1, а также их соотношения в сыворотке крови у пациентов со стабильной ИБС и ИБС с легким ОАС ($p > 0,05$). Содержание ММП-9 ($p < 0,01$), ТИМП-1 ($p < 0,05$) и соотношение ММП-9/ТИМП-1 были достоверно выше в подгруппе с ОАС средней тяжести по сравнению с легкой степенью ОАС ($p < 0,05$). Самые высокие значения ММП-9 установлены у пациентов с тяжелым течением ОАС. В то же время выявлено отсутствие достоверных различий в содержании в сыворотке крови ТИМП-1 между подгруппой средней тяжести и тяжелого течения ОАС. При этом максимально выраженный дисбаланс между синтезом и деградацией коллагена (ММП-9/ТИМП-1) имели пациенты с тяжелым течением ОАС. Таким образом, у пациентов с ИБС, имеющих ОАС средней и тяжелой степени, обнаружены более высокие, значения MCP-1, NLR, PLR, ММП-9 по сравнению с пациентами без ОАС и с легкой степенью ОАС, что свидетельствует о существенном дисбалансе между процессами синтеза и деградации коллагена у этих больных.

Ремоделирование — это непрерывный, процесс, который приводит к увеличению жесткости стенок крупных кровеносных сосудов и миокарда, что, в конечном итоге, увеличивает риск системной артериальной гипертензии и сердечной недостаточности, соответственно [26]. Несмотря на имеющиеся доказательства взаимосвязи между ССЗ и нарушениями дыхания во сне, данные о вкладе степени тяжести ОАС в патогенетические механизмы усугубления ИБС до конца не изучены и носят противоречивый характер. Так, результаты исследования Sleep Heart Health Study подтверждают наличие взаимосвязи между ОАС и гипертрофией ЛЖ в зависимости от индекса апноэ-гипопноэ (ИАГ), степени десатурации кислорода во время сна [27]. В то же время, в работе Yamagushi T, et al. связи ИАГ и гипертрофии ЛЖ обнаружено не было [28]. В настоящем исследовании установлено, что чем тяжелее нарушения ОАС, тем больше пациентов имели эксцентрическую гипертрофию ЛЖ.

С внедрением эхокардиографии в широкую клиническую практику стало возможным изучение процесса структурно-функциональной перестройки миокарда при ССЗ. Исследования, посвященные ре-

моделированию миокарда при артериальной гипертензии, ИБС, хронической сердечной недостаточности установили, что изменения камер сердца — не только адаптивный процесс, но и независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений [7]. Однако в работах, посвященных особенностям ремоделирования миокарда у больных ИБС, изучение нарушения структуры и геометрии ЛЖ при коморбидности с ОАС в зависимости от степени тяжести ОАС проводилось редко.

Заключение

У больных стабильной ИБС установлено, что чем тяжелее ОАС, тем более выражено системное воспаление (MCP-1, NLR, PLR) и в большем проценте случаев имеет место эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, что возможно связано с выраженным дисбалансом маркеров фиброза миокарда (высокой концентрацией ММП-9, при почти неизменном уровне ТИМП-1).

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

Литература/References

- Smelov PA, Nikitina SY, Ageeva LI, et al. Zdravookhranenie v Rossii. 2021: Stat.sb./Rosstat. M., 2021. 171 p. (In Russ.) Смелов П. А., Никитина С. Ю., Агеева Л. И. и др. Здоровоохранение в России. 2021: Стат.сб./Росстат. М., 2021. 171 с.
- Sviryaev YuV, Korostovtseva LS, Zvartau NE, et al. Prognostic value of obstructive sleep apnea syndrome: intermediate results of a five-year prospective observation. Arterial Hypertension. 2011;17(1):10-6. (In Russ.) Свиричев Ю. В., Коростовцева Л. С., Звартану Н. Э. и др. Прогностическое значение синдрома обструктивного апноэ во сне: промежуточные результаты пятилетнего проспективного наблюдения. Артериальная гипертензия. 2011;17(1):10-6. doi:10.18705/1607-419X-2011-1.
- Agaltsov MV, Drapkina OM. Relation of obstructive sleep apnea and cardiovascular diseases from the perspective of evidence-based medicine. Part 1. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(3):2405. (In Russ.) Агальцов М. В., Драпкина О. М. Связь обструктивного апноэ сна и сердечно-сосудистых заболеваний с позиций доказательной медицины. Часть 1. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(3):2405. doi:10.15829/1728-8800-2020-2405.
- Larina VN, Mironova TN, Yelfimova EM, et al. Possibility of early detection of obstructive sleep breathing disorders at the outpatient stage. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(3):38-45. (In Russ.) Ларина В. Н., Миронова Т. Н., Елфимова Е. М. и др. Возможность раннего выявления нарушений дыхания во сне обструктивного характера на амбулаторном этапе. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(3):38-45. doi:10.15829/1728-8800-2018-3-38-45.
- Yakovlev AV, Efremov IA, Ryabikov AN, et al. Prognostic value of echocardiographic parameters of cardiac remodeling in patients with arterial hypertension and obstructive sleep apnea syndrome. Arterial Hypertension. 2023;29(2):164-74. (In Russ.) Яковлев А. В., Ефремов И. А., Рябиков А. Н. и др. Прогностическое значение эхокардиографических параметров ремоделирования сердца у пациентов с артериальной гипертензией и синдромом обструктивного апноэ во сне. Артериальная гипертензия. 2023;29(2):164-74. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-2-164-174.
- Medvedeva EA, Korostovtseva LS, Sazonova YV, et al. Obstructive sleep apnea syndrome in chronic heart failure: a cardiologist's view. Russian Journal of Cardiology. 2018;(1):78-82. (In Russ.) Медведева Е. А., Коростовцева Л. С., Сазонова Ю. В. и др. Синдром обструктивного апноэ во сне при хронической сердечной недостаточности: взгляд кардиолога. Российский кардиологический журнал. 2018;(1):78-82. doi:10.15829/1560-4071-2018-1-78-82.
- Brodevskaya TO, Grishchenko OO, Grishina IF, Peretolchina TF. Features of cardiac remodeling in patients with obstructive sleep apnea syndrome and its comorbid association with obesity in the context of the concept of early aging. Russian Journal of Cardiology. 2019;(4):27-34. (In Russ.) Бродовская Т. О., Грищенко О. О., Гришина И. Ф., Перетолчина Т. Ф. Особенности ремоделирования сердца у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и его коморбидной ассоциацией с ожирением в контексте концепции раннего старения. Российский кардиологический журнал. 2019;(4):27-34. doi:10.15829/1560-4071-2019-4-27-34.
- Grakova EV, Yakovlev AV, Shilov SN, et al. Heart failure with preserved left ventricular ejection fraction in patients with obstructive sleep apnea syndrome: prognostic value of biomarkers. Kardiologiya. 2021;61(11):77-88. (In Russ.) Гракова Е. В., Яковлев А. В., Шилов С. Н. и др. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне: прогностическая ценность биомаркеров. Кардиология. 2021;61(11):77-88. doi:10.18087/cardio.2021.11.n1615.

9. Singh S, Anshita D, Ravichandiran V. MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. *Int Immunopharmacol*. 2021;101(Pt B): 107598. doi:10.1016/j.intimp.2021.107598.
10. Traxdorf M, Haferkamp J, Messbacher ME, et al. TIMP-1 as a biomarker in obstructive sleep apnea: screening, monitoring, risk stratification, and a step towards precision medicine. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2023;27(4):1374-83. doi:10.26355/eurrev_202302_31374.
11. Wang S, Li S, Wang B, et al. Matrix metalloproteinase-9 is a predictive factor for systematic hypertension and heart dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome *BioMed Res Int*. 2018;2018:1569701. doi:10.1155/2018/1569701.
12. Osipova OA, Gosteva EV, Chefranova ZhY, et al. Effect of pharmacotherapy on the dynamics of markers of collagen metabolism in patients with chronic heart failure with intermediate ejection fraction on the background of ischemic heart disease in older age groups. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2651. (In Russ.) Осипова О.А., Гостева Е.В., Чефранова Ж.Ю. и др. Влияние фармакотерапии на динамику маркеров обмена коллагена у больных хронической сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса на фоне ишемической болезни сердца в старших возрастных группах. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(5):2651. doi:10.15829/1728-8800-2020-2651.
13. Osipova OA, Gosteva EV, Golivets TP, et al. Dynamics of myocardial fibrosis markers in the use of beta-adrenoblockers and mineralocorticoid receptor antagonist in patients with chronic heart failure with intermediate ejection fraction of ischemic genesis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(7):3068. (In Russ.) Осипова О.А., Гостева Е.В., Голивец Т.П. и др. Динамика маркеров фиброза миокарда при применении бета-адреноблокаторов и антагониста минералокортикоидных рецепторов у больных с хронической сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса ишемического генеза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(7):3068. doi:10.15829/1728-8800-2021-3068.
14. Polunina OS, Aksenov AI. Significance of the system of matrix proteins and their inhibitors in genesis of cardiovascular pathology and myocardial remodeling. *Astrakhan Medical Journal*. 2016;11(2):42-57. (In Russ.) Полунина О.С., Аксенов А.И. Роль белков-матриксина и их ингибиторов в развитии сердечно-сосудистой патологии и ремоделирования миокарда. *Астраханский медицинский журнал*. 2016;11(2):42-57.
15. Peker Y, Akdeniz B, Altay S, et al. Obstructive sleep apnea and cardiovascular diseases: where are we? *Anatol J Cardiol*. 2023;27(7):375-89. doi:10.14744/AnatolJCardiol.2023.3307.
16. Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076. (In Russ.) Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4076. doi:10.15829/1560-4071-2020-4076.2020.
17. Buzunov RV, Palman AD, Melnikov AYU, et al. Diagnostics and Treatment of Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Adults. *Recommendations of the Russian Society of Sleep Medicine. Effektivnaya farmakoterapiya*. 2018;(35):34-45. (In Russ.) Бузунов Р.В., Пальман А.Д., Мельников А.Ю. и др. Диагностика и лечение синдрома обструктивного апноэ сна у взрослых. *Рекомендации Российского общества сомнологов (РОС). Эффективная фармакотерапия*. 2018;(35):34-45.
18. Nadeem R, Molnar J, Madbouly EM, et al. Serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea: A meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2013;9:1003-12. doi:10.5664/jcsm.3070.
19. Kong D, Qin Z, Wang W, Kang J. Effect of obstructive sleep apnea on carotid artery intima media thickness related to inflammation. *Clin. Invest. Med*. 2017;40:E25-33. doi:10.25011/cim.v40i1.28051.
20. Perrini S, Cignarelli A, Quaranta VN, et al. Correction of intermittent hypoxia reduces inflammation in obese subjects with obstructive sleep apnea. *JCI Insight*. 2017;2:17. doi:10.1172/jci.insight.94379.
21. Silva WA, Almeida-Pititto B, Santos RB, et al. Obstructive sleep apnea is associated with lower adiponectin and higher cholesterol levels independently of traditional factors and other sleep disorders in middle-aged adults: The ELSA-Brasil cohort. *Sleep Breath*. 2021;25:1935-44. doi:10.1007/s11325-021-02290-7.
22. Imani MM, Sadeghi M, Mohammadi M, et al. Association of Blood MCP-1 Levels with Risk of Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2022;58(9):1266. doi:10.3390/medicina58091266.
23. Osipova OA, Gosteva EV, Zhernakova NI, et al. 24-hour blood pressure profile and systemic inflammation in patients with stable coronary artery disease with obstructive sleep apnea. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(9):3705. (In Russ.) Осипова О.А., Гостева Е.В., Жернакова Н.И. и др. Особенности суточного профиля артериального давления и системного воспаления у больных стабильной ишемической болезнью сердца с обструктивным апноэ сна. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(9):3705. doi:10.15829/1728-8800-2023-3705.
24. Mashaqi S, Mansour HM, Alameddin H. Matrix metalloproteinase-9 as a messenger in the cross talk between obstructive sleep apnea and comorbid systemic hypertension, cardiac remodeling, and ischemic stroke: a literature review. *J Clin Sleep Med*. 2021;17(3):567-91. doi:10.5664/jcsm.8928.
25. Aksenov AI, Polunina OS, Myasoedova EI. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors of patients with chronic ischemia disease. *Transbaikal Medical Bulletin*. 2016;(4): 64-9. (In Russ.) Аксенов А.И., Полунина О.С., Мясоедова Е.И. Матриксные металлопротеиназы и их тканевые ингибиторы у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца. *Забайкальский медицинский вестник*. 2016;(4):64-9.
26. Yafarova AA, Kiselev AR, Sheptulina AF, Drapkina OM. Modern ideas about the role of galaninergic system in the pathogenesis of heart failure and myocardial remodeling. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(5):3546. (In Russ.) Яфарова А.А., Киселев А.Р., Шептулина А.Ф., Драпкина О.М. Современные представления о роли галанинергической системы в патогенезе сердечной недостаточности и ремоделирования миокарда. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(5):3546. doi:10.15829/1728-8800-2023-3546.
27. Chami HA, Devereux RB, Gottdiener JS, et al. Left ventricular morphology and systolic function in sleep disordered breathing: the Sleep Heart Health Study. *Circulation*. 2008;117:2599-607. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.17892.
28. Yamagushi T, Takata Y, Usui Y, et al. Nocturnal Intermittent Hypertension and Obstructive Sleep Apnea. *Am J Hypertension*. 2016;29:372-8. doi:10.1093/ajh/hpv115.

Анализ физической и ценовой доступности алкогольной продукции в трех субъектах Российской Федерации

Концевая А.В.¹, Анциферова А.А.¹, Муканеева Д.К.¹, Кудрявцев А.В.², Куценко В.А.¹, Филичкина Е.М.¹, Пустеленин Н.А.¹, Худяков М.Б.¹, Глуховская С.В.³, Соловьева А.В.⁴, Драпкина О.М.¹

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ²ФГБОУ ВО "Северный государственный медицинский университет" Минздрава России. Архангельск; ³ГБПОУ "Свердловский областной медицинский колледж". Екатеринбург; ⁴ФГБОУ ВО "Тверской государственный медицинский университет" Минздрава России. Тверь, Россия

Цель. Проанализировать физическую и ценовую доступность алкогольной продукции в городах Российской Федерации.

Материал и методы. Проведено исследование по оценке фактического состояния городской инфраструктуры в Архангельской, Тверской и Свердловской областях. Данные собраны в трех округах г. Архангельск, трех районах г. Тверь, в трех районах г. Екатеринбург и в г. Ревда, в которых проживали участники исследования ЭССЕ-РФ3 (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации. Третье исследование) (2021г). Объектами исследования стали элементы городской инфраструктуры, в которых осуществлялась продажа алкогольной продукции (отделы алкогольной продукции в продуктовых магазинах и отдельные магазины, специализирующиеся на продаже алкоголя). Для проведения оценки существующей инфраструктуры было разработано специальное программное обеспечение, позволяющее собирать и проанализировать необходимые данные с использованием карт Open Street Map. Сбор данных проходил с января по март 2022г.

Результаты. Всего на исследуемых территориях выявлено 1180 точек продаж алкогольной продукции (ТПАП): в г. Архангельск — 450, в г. Екатеринбург и г. Ревда — 444 и в г. Тверь — 286. Преимущественно алкогольную продукцию на исследуемых городских территориях Свердловской и Тверской области можно приобрести в отделе алкогольной продукции в продуктовом магазине (n=260, 58,6% и n=185, 41,4%, соответственно), а в Архангельской области — в отдельной специализированной ТПАП (n=263, 58,4%). Медианное значение общего количества ТПАП, расположенных в радиусе 1000 м от места проживания участника ЭССЕ-РФ3, составило 33, в радиусе 400 метров — 8. В Архангельске продажа алкоголя осуществлялась в продуктовом магазине, находящемся в одном здании с филиалом колледжа. На исследуемых территориях Свердловской области ближайшая ТПАП находилась на расстоянии 50 м от детского сада, в Тверской

области — в 44 м от колледжа. Бутылка водки объемом 0,5 л продавалась ниже установленной законом минимальной цены в 55,1% специализированных ТПАП в Свердловской области и в 66,8% таких ТПАП в Тверской области.

Заключение. В результате исследования оценена физическая и ценовая доступность алкогольной продукции на территориях г. Архангельск, г. Тверь, г. Екатеринбург и г. Ревда. Полученные результаты отражают высокую доступность алкоголя и указывают на необходимость вмешательств как на государственном уровне, так и на уровне местных органов власти. Использованный метод сбора и анализа данных о состоянии городской инфраструктуры продемонстрировал достаточную эффективность в решении задач исследования и может быть рекомендован для более широкого применения в рамках решения подобных задач.

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

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 19/09-2023

Рецензия получена 03/10-2023

Принята к публикации 15/10-2023



Для цитирования: Концевая А.В., Анциферова А.А., Муканеева Д.К., Кудрявцев А.В., Куценко В.А., Филичкина Е.М., Пустеленин Н.А., Худяков М.Б., Глуховская С.В., Соловьева А.В., Драпкина О.М. Анализ физической и ценовой доступности алкогольной продукции в трех субъектах Российской Федерации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(12):3743. doi:10.15829/1728-8800-2023-3743. EDN NQGOXZ

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: antsiferovaaleksandra@mail.ru

[Концевая А.В. — д.м.н., зам. директора по научной и аналитической работе, ORCID: 0000-0003-2062-1536, Анциферова А.А.* — н.с. отдела укрепления общественного здоровья, ORCID: 0000-0003-2337-2723, Муканеева Д.К. — н.с. отдела укрепления общественного здоровья, ORCID: 0000-0003-2682-7914, Кудрявцев А.В. — Ph.D, зав. международным центром научных компетенций центральной научно-исследовательской лаборатории, ORCID: 0000-0001-8902-8947, Куценко В.А. — с.н.с. лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-9844-3122, Филичкина Е.М. — м.н.с. лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-3715-6896, Пустеленин Н.А. — технический владелец продукта, ORCID: 0009-0003-1879-5681, Худяков М.Б. — ведущий инженер отдела укрепления общественного здоровья, ORCID: 0000-0002-7869-2030, Глуховская С.В. — заслуженный работник здравоохранения РФ, руководитель научно-исследовательской группы отдела развития, ORCID: 0000-0002-1534-6587, Соловьева А.В. — к.м.н., доцент, проректор по реализации национальных проектов и развитию регионального здравоохранения, ORCID: 0000-0002-7603-3170, Драпкина О.М. — д.м.н., профессор, академик РАН, главный внештатный специалист по терапии и общей медицинской практике Минздрава России, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Alcohol availability and affordability in three constituent entities of the Russian Federation

Kontseva A. V.¹, Antsiferova A. A.¹, Mukaneeva D. K.¹, Kudryavtsev A. V.², Kutsenko V. A.¹, Filichkina E. M.¹, Pustelenin N. A.¹, Khudyakov M. B.¹, Glukhovskaya S. V.³, Solovyova A. V.⁴, Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Northern State Medical University. Arkhangelsk; ³Sverdlovsk Regional Medical College. Yekaterinburg; ⁴Tver State Medical University. Tver, Russia

Aim. To analyze availability and affordability of alcoholic beverages in Russian cities.

Material and methods. We assessed the actual state of urban infrastructure in the Arkhangelsk, Tver and Sverdlovsk regions. Data were collected in three districts of Arkhangelsk, three districts of Tver, three districts of Yekaterinburg and Revda, where participants of the Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation-3 (ESSE-RF3) study (2021) lived. The study objects were elements of the city infrastructure where alcoholic beverages were sold. To assess the infrastructure, special software was developed to collect and analyze the necessary data using Open Street Maps. Data were collected from January to March 2022.

Results. In total, 1180 alcohol-selling outlets were identified in the study areas: in Arkhangelsk — 450, in Yekaterinburg and Revda — 444, and in Tver — 286. Mainly alcoholic beverages in Sverdlovsk and Tver regions can be purchased in the alcohol section of a grocery store (n=260, 58,6% and n=185, 41,4%, respectively), and in the Arkhangelsk region — in a specialized liquor stores (n=263, 58,4%). The median number of alcohol stores located within a radius of 1000 m from the place of residence of the ESSE-RF3 participant was 33, and within a radius of 400 meters — 8. In Arkhangelsk, the alcohol was sold in a grocery store located in the same building as the college branch. In the Sverdlovsk region, the nearest alcohol store was located at a distance of 50 m from the kindergarten, in the Tver region — 44 m from the college. A 0,5 liter bottle of vodka was sold below the price floor in 55,1% of specialized liquor stores in the Sverdlovsk region and in 66,8% of such liquor stores in the Tver region.

Conclusion. As a result of the study, availability and affordability of alcoholic beverages in Arkhangelsk, Tver, Yekaterinburg and Revda was

assessed. The findings reflect the high availability of alcohol and indicate the need for interventions at both the national and local government levels. The used method of collecting and analyzing data demonstrated sufficient research effectiveness and can be recommended for wider use.

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

Relationships and Activities: none.

Kontseva A. V. ORCID: 0000-0003-2062-1536, Antsiferova A. A. * ORCID: 0000-0003-2337-2723, Mukaneeva D. K. ORCID: 0000-0003-2682-7914, Kudryavtsev A. V. ORCID: 0000-0001-8902-8947, Kutsenko V. A. ORCID: 0000-0001-9844-3122, Filichkina E. M. ORCID: 0000-0003-3715-6896, Pustelenin N. A. ORCID: 0009-0003-1879-5681, Khudyakov M. B. ORCID: 0000-0002-7869-2030, Glukhovskaya S. V. ORCID: 0000-0002-1534-6587, Solovyova A. V. ORCID: 0000-0002-7603-3170, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: antsiferovaaleksandra@mail.ru

Received: 19/09-2023

Revision Received: 03/10-2023

Accepted: 15/10-2023

For citation: Kontseva A. V., Antsiferova A. A., Mukaneeva D. K., Kudryavtsev A. V., Kutsenko V. A., Filichkina E. M., Pustelenin N. A., Khudyakov M. B., Glukhovskaya S. V., Solovyova A. V., Drapkina O. M. Alcohol availability and affordability in three constituent entities of the Russian Federation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(12):3743. doi:10.15829/1728-8800-2023-3743. EDN NQGOXZ

ГТ — городские территории, ТПАП — точка продажи алкогольной продукции, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ЭССЕ-РФ3 — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации. Третье исследование.

Введение

Риск развития хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) повышается при наличии факторов риска (возраст, пол, наследственность и др.), а также в зависимости от образа жизни, который формируется у человека под воздействием влияния окружающей среды. Изучению влияния окружающей среды и, в частности, городской инфраструктуры на здоровье населения в настоящее время уделяется особое внимание [1-3]. Исследования городской инфраструктуры включают анализ застройки, дизайна улиц, транспортных коммуникаций, общественных пространств, а также доступа к таким ресурсам инфраструктуры, как зоны для отдыха и места для занятий физической активностью.

Близко расположенная к месту проживания городская инфраструктура оказывает как положительное, так и отрицательное влияние на формирование образа жизни человека. Например, высокая плотность точек продаж алкогольной продукции

(ТПАП) может ассоциироваться с более высоким фактическим потреблением алкоголя [4], в т.ч. среди лиц подросткового возраста [5]. В бразильском исследовании пришли к выводу, что потребление алкоголя подростками может возрасти за счет наличия ТПАП в радиусе 200 м от места их жительства [6]. Лица, генетически предрасположенные к развитию проблем с потреблением алкоголя, особенно чувствительны к влиянию высокой плотности ТПАП на территории проживания [7].

Эксперты Всемирной организации здравоохранения придерживаются мнения, что безопасной дозы алкоголя не существует и любое потребление алкоголя может привести к неблагоприятным последствиям, в т.ч. в отношении здоровья¹. Соответ-

¹ Всемирная организация здравоохранения. Безопасного для здоровья уровня употребления алкоголя не существует. 04.01.2023. URL: <https://www.who.int/europe/ru/news/item/04-01-2023-no-level-of-alcohol-consumption-is-safe-for-our-health>.

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

- Характеристика места проживания (Neighborhood environment) играет важную роль в формировании образа жизни человека, влияет на распространенность хронических неинфекционных заболеваний и факторов риска их развития.
- Методы оценки инфраструктуры позволяют выявить ее влияние на здоровье населения.

Что добавляют результаты исследования?

- Выявлена высокая физическая и ценовая доступность алкоголя. Медианное значение общего количества точек продажи алкогольной продукции (ТПАП), расположенных в радиусе 1000 м от места проживания участника исследования ЭССЕ-РФ3, составило 33, в радиусе 400 м — 8. Бутылка водки объемом 0,5 л продавалась на исследуемых городских территориях ниже установленной законом нормы в 55,1% специализированных ТПАП в Свердловской области и 66,8% в Тверской области.
- На исследуемых территориях 17,5% ТПАП (n=204) располагались ближе 100 м от образовательных учреждений, что не соответствует существующим нормативным требованиям.
- Широкое применение разработанного инструмента оценки инфраструктуры позволит использовать фактические данные для принятия обоснованных решений при разработке и внедрении программ укрепления общественного здоровья на муниципальном уровне.

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

- Neighborhood environment characteristics plays an important role in lifestyle modeling and influences the prevalence and risk factors of non-communicable diseases.
- Infrastructure assessment methods make it possible to identify its impact on public health.

What might this study add?

- High alcohol availability and affordability was revealed. The median number of alcohol stores located within a radius of 1000 m from the place of residence of the ESSE-RF3 participant was 33, and within a radius of 400 meters — 8. A 0,5 liter bottle of vodka was sold below the price floor in 55,1% of specialized liquor stores in the Sverdlovsk region and in 66,8% of such liquor stores in the Tver region.
- In the study areas, 17,5% of alcohol-selling outlets (n=204) were located closer than 100 m from educational facilities, which does not meet regulatory requirements.
- Widespread use of the developed infrastructure assessment tool will make possible the evidence use to make decisions in the development and implementation of public health promotion municipal programs.

ственно высокая плотность ТПАП ассоциирована с риском развития острых и хронических заболеваний, вождением в нетрезвом виде и, как следствие, увеличением количества травм, насильственных преступлений, ограблений, дорожно-транспортных происшествий, в т.ч. с участием пешеходов [8-12].

В Российской Федерации (РФ) потребление алкоголя остается значимым фактором риска многих заболеваний, а риск смерти среди лиц, часто употребляющих алкоголь, в 2,6 раза выше в сравнении с теми, кто алкоголь не употребляет [13]. Несмотря на имеющийся комплекс мер (повышение акцизов, запрет рекламы, ограничение часов продажи, социальные кампании), направленных на сокращение потребления алкоголя населением, динамика снижения уровня его потребления остается недостаточной [14]. Для дальнейшего контроля данного показателя необходимы аргументированные меры, направленные на ограничение физической доступности ТПАП. Согласно мировому опыту, исследования физической доступности ТПАП проводятся с начала 2000-х гг [4, 15]. В РФ интерес

к данной теме появился относительно недавно. Проведение отечественных исследований по оценке влияния инфраструктуры на здоровье может усилить обоснованность целевых мероприятий по укреплению здоровья населения и формированию жилых зон, способствующих сохранению здоровья [16-17].

Цель исследования — проанализировать физическую и ценовую доступность алкогольной продукции в некоторых городах РФ.

Материал и методы

Проведено исследование по оценке фактического состояния городской инфраструктуры в Архангельской, Тверской и Свердловской областях, в которых ранее проводилось многоцентровое наблюдательное исследование ЭССЕ-РФ3 (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации. Третье исследование) [18]. Для исследования инфраструктуры отобраны три территориальных округа г. Архангельск, три района г. Тверь, три района г. Екатеринбург и г. Ревда, которые являлись городскими территориями (ГТ) проживания наибольших количеств участников ЭССЕ-РФ3 в соответ-

Таблица 1

Характеристика ГТ, включенных в исследование

Исследуемые ГТ	Площадь (км ²)	Население (n)	Число проживающих участников ЭССЕ-РФЗ (n)
г. Тверь			
Заволжский район	68,7	146 880	622
Пролетарский район	32,2	96 124	465
Центральный район	6,9	51 501	336
г. Архангельск			
Октябрьский округ	31,9	80 650	565
Ломоносовский округ	11,0	74 500	498
Округ Майская горка	19,4	46 383	360
г. Екатеринбург и г. Ревда			
Ленинский район	27,0	152 784	320
Железнодорожный район	35,3	157 058	282
Чкаловский район	36,0	50 000	193
г. Ревда	34,0	60 761	281

Примечание: ГТ — городские территории, ЭССЕ-РФЗ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации. Третье исследование.

ствующих регионах РФ. Характеристика ГТ, включенных в исследование, представлена в таблице 1. Данные, полученные на ГТ Свердловской области, объединены для анализа. Методология исследования апробирована во время проведения пилотного исследования на указанных ГТ г. Екатеринбург и г. Ревда, результаты которого исследования опубликованы ранее [17, 19-21]. Сбор данных основного исследования проходил с января по март 2022г.

В исследовании изучали фактическое состояние инфраструктуры выбранных ГТ. Полевые работы проводились на отобранных ГТ по стандартной методике подготовленными исследователями с помощью специализированного информационно-технического обеспечения, позволяющего визуализировать данные об инфраструктуре на интерактивных картах городов [21]. Согласно разработанной инструкции, исследователи обходили выбранные ГТ по заданному маршруту и проводили фиксацию адресов расположения подлежащих изучению объектов инфраструктуры, а также их фотофиксацию. Объектами исследования, рассмотренными в настоящей работе, стали элементы городской инфраструктуры, характеризующиеся как ТПАП, а именно:

- отделы алкогольной продукции в продуктовых магазинах и супермаркетах;
- отдельные магазины, специализирующиеся на продаже алкоголя (далее — специализированные ТПАП).

В специализированных ТПАП исследователи фиксировали минимальную цену на бутылку водки объемом 0,5 л, вина объемом 0,7 л, пива объемом 0,3 л и алкогольного коктейля 0,3 л.

Для проведения оценки существующей инфраструктуры ГТ было разработано и запатентовано специальное программное обеспечение, позволяющее выполнить задачи по сбору данных с использованием карт Open Street Map. Детальное описание разработки и апробирования инструмента оценки инфраструктуры опубликовано ранее [20]. Данный инструмент предназначен для ввода первичных данных по инфраструктуре, а также для предоставления исследователям возможности проведения дальнейшего анализа полученных данных.

В настоящей работе использованы деперсонализированные данные об адресах (название улицы, номер дома) участников ЭССЕ-РФЗ. Расстояние между местом проживания участника исследования ЭССЕ-РФЗ и ТПАП, а также образовательными учреждениями и ТПАП измеряли путем геокодирования (через преобразование адресов в координаты широты и долготы и определение расстояния между ними). Данный метод измерения расстояния не учитывает расстояние по высоте (расположение объектов на разных этажах одного здания), наличие искусственных (закрытая территория, забор) и естественных (ров, речка) преград. При измерении путем геокодирования возможна погрешность до 5 м. В настоящем исследовании к образовательным учреждениям отнесены детские сады, школы, лицеи, гимназии, колледжи, институты и университеты.

При оценке фактической инфраструктуры выбранных ГТ изучали цены на алкогольную продукцию, продаваемую в специализированных ТПАП. В связи с особенностями инструкций, предоставленных для выполнения полевых работ в г. Архангельск, которые стартовали ранее чем в г. Тверь, г. Екатеринбург и г. Ревда, цены на алкогольную продукцию при анализе не учитывали.

Статистический анализ. Статистическая обработка данных проводилась при помощи среды R 4.1 с открытым исходным кодом. Непрерывные показатели описаны при помощи медианы и интерквартильного размаха (Me [Q25; Q75]) либо в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Качественные показатели описаны относительной частотой в процентах.

Результаты

В ходе исследования выявлено 1180 ТПАП: в г. Архангельск — 450, в г. Екатеринбург и г. Ревда — 444 и в г. Тверь — 286 (таблица 2). Наиболее часто встречающийся вид ТПАП на исследуемых ГТ г. Екатеринбург и г. Ревда, а также г. Тверь — отдел алкогольной продукции в продуктивном магазине или

Таблица 2

Характеристика элементов инфраструктуры исследуемых ГТ, где осуществляется продажа алкогольной продукции

ТПАП	г. Архангельск	г. Екатеринбург и г. Ревда	г. Тверь	Всего
Количество ТПАП на исследуемых ГТ, n (%)				
Все ТПАП	450 (100)	444 (100)	286 (100)	1180 (100)
Отдел алкогольной продукции в продуктовом магазине или супермаркете	187 (41,6)	260 (58,6)	185 (64,7)	632 (53%)
Специализированная ТПАП	263 (58,4)	184 (41,4)	101 (35,3)	548 (46,4)
Количество ТПАП в радиусе 1000 м от места проживания участников ЭССЕ-РФ3, Ме [Q25; Q75]				
Все ТПАП	56 [40; 85]	25 [18; 35]	19 [10; 33]	33 [19; 50]
Отдел алкогольной продукции в продуктовом магазине или супермаркете	24 [16; 36]	14 [10; 21]	12 [8; 19]	17 [11; 25]
Специализированная ТПАП	32 [22; 50]	8 [6; 14]	6 [2; 11]	15 [6; 28]
Количество ТПАП в радиусе 400 м от места проживания участников ЭССЕ-РФ3, Ме [Q25; Q75]				
Все ТПАП	13 [9; 17]	6 [4; 8]	5 [3; 10]	8 [4; 13]
Отдел алкогольной продукции в продуктовом магазине или супермаркете	5 [4; 7]	4 [2; 5]	3 [2; 6]	4 [3; 6]
Специализированная ТПАП	8 [4; 11]	2 [1; 3]	2 [0; 3]	3 [1; 7]
Минимальное расстояние до ТПАП от места проживания участников ЭССЕ-РФ3, Ме [Q25; Q75]				
Все ТПАП	102 [66; 149]	118 [78; 182,5]	129 [74; 215]	114 [72; 170]
Отдел алкогольной продукции в продуктовом магазине или супермаркете	125 [83; 174]	150 [88; 244]	148 [89; 236]	139 [86; 213]
Специализированная ТПАП	134 [88; 196]	228 [136; 356]	247 [155; 409]	183 [108; 289]

Примечание: ГТ — городская территория, ТПАП — точка продажи алкогольной продукции, ЭССЕ-РФ3 — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации. Третье исследование.

супермаркете (n=260, 58,6% и n=185, 41,4%, соответственно), а для исследуемых ГТ г. Архангельск — специализированная ТПАП (n=263, 58,4%).

Для ГТ исследуемых городов медианное значение общего количества ТПАП, расположенных в радиусе 1000 м от места проживания участника ЭССЕ-РФ3, составило 33, в радиусе 400 м — 8. В радиусе 1000 м от места проживания участников ЭССЕ-РФ3 в г. Тверь, в г. Екатеринбург и г. Ревда алкогольная продукция преимущественно продавалась в отделах алкогольной продукции в продуктовом магазине или супермаркете. Таких ТПАП в радиусе 1000 м было 14 на исследуемых ГТ г. Екатеринбург и г. Ревда и 12 на ГТ г. Тверь. Иная ситуация наблюдалась на исследуемых ГТ г. Архангельск, где алкогольная продукция преимущественно продавалась в специализированных ТПАП — 32 в радиусе 1000 м и 8 в радиусе 400 м от места проживания участников ЭССЕ-РФ3.

В целом для изучаемых ГТ медиана минимального расстояния от места жительства участника ЭССЕ-РФ3 до отдела алкогольной продукции в продуктовом магазине и до специализированной ТПАП составила 139 и 183 м, соответственно.

Кроме оценки минимального расстояния до ТПАП от места проживания участников ЭССЕ-РФ3, измеряли расстояние от образовательных учреждений до ТПАП (рисунок 1). Наименьшее расстояние от отдела продажи алкогольной продук-

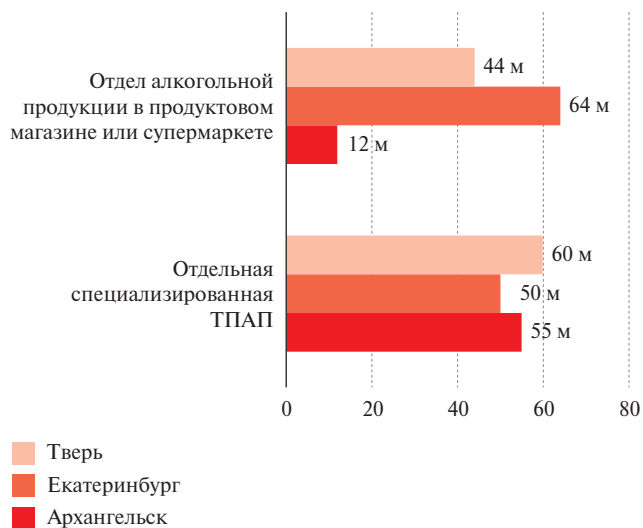


Рис. 1 Минимальное расстояние в метрах от образовательных учреждений до ТПАП на исследуемых ГТ.

Примечание: ТПАП — точка продажи алкогольной продукции, ГТ — городская территория.

ции в продуктовом магазине до колледжа в г. Архангельск составило 12 метров, где магазин и колледж находились на разных этажах одного здания. Ближайшие специализированные ТПАП располагались на расстоянии 50 м от детского сада в г. Екатеринбурге, на расстоянии 55 и 60 м от гимназий в г. Архангельск и г. Тверь, соответственно. Всего

Таблица 3

Количества и характеристики ТПАП,
расположенных на расстоянии <100 м от образовательных учреждений

ТПАП	г. Архангельск, n=59	г. Екатеринбург и г. Ревда, n=97	г. Тверь, n=51	Вся выборка, n=1180
Отдел алкогольной продукции в продуктовом магазине или супермаркете	48 (81,4%)	87 (89,7%)	44 (86,3%)	178 (86,5%)
Специализированная ТПАП	11 (18,6%)	10 (10,3%)	7 (13,7%)	28 (13,5%)

Примечание: ТПАП — точка продажи алкогольной продукции.

Таблица 4

Ценовая характеристика ассортимента алкогольной продукции,
продаваемой в отдельной специализированной ТПАП

Ассортимент	Минимальная цена, руб.		Средняя наименьшая цена, руб. (M±SD)	
	г. Екатеринбург и г. Ревда	г. Тверь	г. Екатеринбург и г. Ревда	г. Тверь
Водка 0,5 л	231	120	254,7±21,0	247,8±45,2
Вино 0,7 л	118	98	190,7±74,8	222,8±50,0
Пиво 0,3 л	34	29	55,1±15,2	75,3±34,9
Алкогольные коктейли 0,3 л	37	50	62,6±12,6	74,3±11,5

Примечание: ТПАП — точка продажи алкогольной продукции.

на исследуемых ГТ 17,5% ТПАП (n=204) располагались менее чем в 100 м от образовательных учреждений: 59 (13,1%) в г. Архангельск, 97 (21,8%) в г. Екатеринбург и г. Ревда и 51 (17,8%) в г. Тверь (таблица 3). Среди этих ТПАП в г. Архангельск 81,4% являлись продуктовыми магазинами с отделами алкогольной продукции и 18,6% — специализированными ТПАП, в г. Екатеринбург и г. Ревда — 89,7 и 10,3% и в г. Тверь — 86,3 и 13,7%, соответственно.

Минимальная цена за бутылку водки объемом 0,5 л на исследуемых территориях г. Екатеринбург и г. Ревда составила 231 руб., в г. Тверь — 120 руб. (таблица 4). На 2022г Министерство финансов РФ установило минимальную цену на бутылку водки объемом 0,5 л на уровне 261 руб. Однако на исследуемых территориях выявлено, что бутылка водки объемом 0,5 л продается ниже установленной законом нормы в 55,1% специализированных ТПАП на исследуемых ГТ г. Екатеринбург и г. Ревда, данный показатель на исследуемых ГТ г. Тверь составил 66,8%. Среднее значение минимальной стоимости, за которую в специализированной ТПАП можно было приобрести бутылку вина 0,7 л, варьировалась от 190,7±74,8 руб. в г. Екатеринбург и г. Ревда до 222,8±50,0 руб. в г. Тверь. Данный показатель для бутылки пива 0,3 л варьировался от 55,1±15,2 руб. в г. Екатеринбург и г. Ревда до 75,3±34,9 руб. в г. Тверь.

Обсуждение

Предпосылкой настоящего исследования послужило предположение о влиянии городской инфраструктуры, окружающей место проживания

человека, на его образ жизни. В РФ производство и сбыт алкогольной продукции регулируется на законодательном уровне. Согласно Федеральному закону РФ от 22.11.1995 № 171-ФЗ введены ограничения на продажу алкогольной продукции на территории, *"прилегающей к зданиям, строениям, сооружениям, помещениям, находящимся во владении, распоряжении и (или) пользовании образовательных организаций"*, однако в законе не указано, на каком расстоянии запрещена продажа, и не разъяснено, что относится к образовательным организациям. В настоящем исследовании мы изучали расстояние от ТПАП до образовательных учреждений, описанных ранее, намеренно не включив школы танцев, школы изучения иностранных языков и т.п. В качестве условной линии выбрано расстояние 100 м от образовательных учреждений по аналогии с федеральным законом РФ от 23.02.2013 № 15-ФЗ, согласно которому продажа табака и табачной продукции запрещена на расстоянии ≤100 м от образовательных учреждений. В результате выявлено, что почти каждая пятая ТПАП располагается ближе 100 м к образовательным учреждениям. В случае учета всех типов образовательных учреждений (государственные и частные) полученный показатель, вероятнее, был бы больше. В схожем исследовании оценивали физическую доступность ТПАП для образовательных учреждений в 4-х районах г. Бейрута, плотность которых варьировалась от 18 до 80 на 1 км², на расстоянии <100 м от образовательных учреждений располагалось 12% ТПАП [22].

По данным литературы, плотность ТПАП измеряют относительно населения в 1 тыс. человек, на 1 милю² или на 1 км² [23]. Относительно недав-

но начали изучать инфраструктуру, расположенную в зоне "neighborhood environment" (русского аналога данного термина, который полностью раскрывает его смысл, нет). Neighborhood environment — это зона в непосредственной близости от места жительства человека (до 400 м), характеризующаяся инфраструктурой, социальными характеристиками района и факторами окружающей среды, которые оказывают воздействие на здоровье человека [24, 25]. В настоящей работе измерена плотность расположения ТПАП в радиусе 1000 и 400 м от места проживания участников ЭССЕ-РФ3. Подобные исследования по оценке плотности ТПАП проводились во многих странах мира. Например, в Южной Африке анализировали изменение плотности ТПАП на 1 км² после принятия в 2016г закона, регулирующего продажу алкоголя, в 2008г зафиксировано 3,2 ТПАП на 1 км², а в 2016г — 2,8 ТПАП на 1 км² [26]. Оценивалась плотность ТПАП на 1 тыс. жителей, например, средняя плотность ТПАП на 1 тыс. жителей в Мэриленде колеблется от 0,7 до 2,2, в Висконсине от 1,7 до 5,2 и в Орегоне от 1,1 до 1,2 [27].

На территории РФ регламентирующих документов касательно плотности расположения ТПАП нет, а из-за разности в законодательстве, культуре и особенностях застройки сравнивать результаты настоящей работы с данными зарубежных исследований нецелесообразно. Это подчеркивает актуальность подобных исследований в разных городах РФ с целью всестороннего понимания текущей ситуации, определения нормативов и разработки соответствующих регламентирующих документов о расположении ТПАП, например, ограничивающих их максимально допустимую плотность, запрещающих продажу алкогольной продукции на первых этажах многоквартирных домов.

С целью снижения ценовой доступности на алкогольную продукцию на законодательном уровне на нее ежегодно повышаются акцизы. По результатам настоящего исследования выявлено, что в большей части исследуемых ТПАП бутылка водки объемом 0,5 л продается ниже установленной законом нормы (например, на исследуемых ГТ г. Тверь в 66,8% специализированных ТПАП), что свидетельствует лишь о частичном соблюдении действующего законодательства. Вызывает беспокойство тот факт, что цена на бутылку пива 0,3 л и алкогольные коктейли 0,3 л на исследуемых ГТ сопоставима со стоимостью бутылки питьевой воды.

В последние годы на территории РФ отмечены положительные примеры региональных законов, например, действующих в Республике Саха (Якутия). Согласно постановлению № 118п от 06.05.2022, вычисляемое по радиусу расстояние от ТПАП до школ должно составлять >300 м, до многоквартирных домов — 50 м. Кроме того, в Республике Саха (Якутия) действует правовая норма,

предоставляющая право устанавливать полный запрет розничной продажи алкоголя на территории отдельных населенных пунктов ("Трезвые села"). На федеральном уровне запрещена продажа алкогольной продукции с 23:00 до 08:00 ч, однако существуют региональные особенности: так, в Хабаровском крае розничная продажа алкоголя не допускается с 22:00 до 10:00 по местному времени, в Архангельской области — с 21:00 до 10:00, в Алтайском крае, Липецкой области — с 21:00 до 09:00, а в г. Санкт-Петербург — с 22:00 до 11:00 ч.

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о высокой доступности алкоголя для населения и указывают на необходимость введения более строгих мер по контролю за исполнением действующего законодательства в сфере продажи алкогольной продукции, целесообразность внесения поправок и дополнений в существующие нормативно-правовые документы. Проведение исследований по оценке фактического состояния инфраструктуры, подобных настоящему, может содействовать формированию доказательной базы для принятия решений в сферах, связанных с формированием городской инфраструктуры, влияющей на образ жизни и здоровье населения.

Достоинства и ограничения исследования. К сильным сторонам исследования можно отнести то, что оно является передовым в своем направлении на территории РФ. Включение нескольких ГТ, представляющих разные регионы РФ, предположительно обеспечило репрезентативность выборки относительно отражения ситуации в городах России в целом, в то время как выявленные различия между разными городами дало представление о существующей вариативности изучаемых характеристик.

К ограничениям исследования относится разное время проведения двух исследований (оценка инфраструктуры — 2022г, в рамках ЭССЕ-РФ3 — 2021г), данные которых (адреса ТПАП и адреса участников, соответственно) соотносились путем геокодирования. Ввиду отсутствия иных подходящих данных об адресах случайно отобранных жителей изучаемых территорий, адресные данные (улица, номер дома) участников ЭССЕ-РФ3 были выбраны как наиболее подходящие для достижения целей исследования.

В настоящей работе к элементам городской инфраструктуры, в которых осуществлялась продажа алкогольной продукции, отнесли только отделы алкогольной продукции в продуктовом магазине или супермаркете и специализированные ТПАП. В то же время разработанный инструмент оценки существующей инфраструктуры позволяет собирать информацию о продаже алкогольной продукции в ресторанах и барах. Авторы исследования не включили в настоящую статью сведения, полученные по

данным ТПАП, т.к. для них характерен более высокий уровень цен на алкогольную продукцию и, соответственно, другой уровень ее доступности.

Заключение

В результате проведенного исследования оценена физическая и ценовая доступность алкогольной продукции на исследуемых ГТ в городах РФ, принадлежащих к разным регионам. Получены свидетельства высокой доступности ТПАП для физических лиц.

Представленные данные свидетельствуют о необходимости усиления контроля соблюдения существующего законодательства в сфере продажи алко-

голя и указывают на потенциальные возможности снижения потребления алкоголя населением посредством введения ограничений допустимой плотности точек продажи алкоголя для ГТ.

Использованный метод сбора и анализа данных о состоянии городской инфраструктуры продемонстрировал достаточную эффективность в решении задач настоящего исследования и может быть рекомендован для более широкого применения в рамках решения подобных задач.

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

Литература/References

1. Daniels KM, Schinasi LH, Auchincloss AH, et al. The built and social neighborhood environment and child obesity: A systematic review of longitudinal studies. *Prev Med.* 2021;153:106790. doi:10.1016/j.ypmed.2021.106790.
2. Husain S, Morales KH, Williamson AA, et al. The neighborhood environment and sleep health in adolescents. *Sleep Health.* 2023;9(4):512-8. doi:10.1016/j.sleh.2023.05.010.
3. Gomes CS, Silveira EA, Velasquez-Melendez G. Neighborhood environment is associated with unhealthy food intake in a Brazilian urban area. *Appetite.* 2022;172:105972. doi:10.1016/j.appet.2022.105972.
4. Connor JL, Kypri K, Bell ML, et al. Alcohol outlet density, levels of drinking and alcohol-related harm in New Zealand: a national study. *J Epidemiol Community Health.* 2011;65(10):841-6. doi:10.1136/jech.2009.104935.
5. Finan LJ, Lipperman-Kreda S, Abadi M, et al. Tobacco outlet density and adolescents' cigarette smoking: a metaanalysis. *Tob Control.* 2019;28(1):27-33. doi:10.1136/tobaccocontrol-2017-054065.
6. Carvalho BGC, Andrade ACS, Andrade RG, et al. Is alcohol outlet density in the residential area associated with alcohol consumption among adolescents? *Rev Bras Epidemiol.* 2020;23:e200089. doi:10.1590/1980-549720200089.
7. Slutske WS, Deutsch AR, Piasecki TM. Neighborhood density of alcohol outlets moderates genetic and environmental influences on alcohol problems. *Addiction.* 2019;114(5):815-22. doi:10.1111/add.14534.
8. Ponicki WR, Gruenewald PJ, Remer LG. Spatial panel analyses of alcohol outlets and motor vehicle crashes in California: 1999-2008. *Accid Anal Prev.* 2013;55:135-43. doi:10.1016/j.aap.2013.03.001.
9. Lipton R, Ponicki WR, Gruenewald PJ, et al. Space-Time Analyses of Alcohol Outlets and Related Motor Vehicle Crashes: Associations at City and Census Block-Group Levels. *Alcohol ClinExp Res.* 2018;42(6):1113-21. doi:10.1111/acer.13758.
10. Hobday M, Meulenens L, Liang W, et al. Associations between alcohol outlets and emergency department injury presentations: effects of distance from the central business district. *Aust N Z J Public Health.* 2016;40(1):43-8. doi:10.1111/1753-6405.12492.
11. Zhang X, Hatcher B, Clarkson L, et al. Changes in Density of On-Premises Alcohol Outlets and Impact on Violent Crime, Atlanta, Georgia, 1997-2007. *Prev Chronic Dis.* 2015;12:140317. doi:10.5888/pcd12.140317.
12. Maheswaran R, Green MA, Strong M, et al. Alcohol outlet density and alcohol related hospital admissions in England: a national small-area level ecological study. *Addiction.* 2018;113(11):2051-9. doi:10.1111/add.14285.
13. Myrzamatova AO, Kontsevaya AV, Balanova YuA, et al. An analytical review of the association of behavioral risk factors with chronic noncommunicable diseases. *Profilakticheskaya Meditsina.* 2019;22(5):136-42. (In Russ.) Мырзаматова А.О., Концевая А.В., Баланова Ю.А. и др. Аналитический обзор ассоциации поведенческих факторов риска с хроническими неинфекционными заболеваниями. *Профилактическая медицина.* 2019;22(5):136-42. doi:10.17116/profmed201922051136.
14. Myrzamatova AO, Kontsevaya AV, Gorniy BE, et al. Population-based preventive measures aimed at reducing alcohol consumption: international practice and prospects for escalating measures in the Russian Federation. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(3):2566. (In Russ.) Мырзаматова А.О., Концевая А.В., Горный Б.Э. и др. Меры популяционной профилактики, направленные на снижение потребления алкоголя: международный опыт и перспективы усиления мер в Российской Федерации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020;19(3):2566. doi:10.15829/1728-8800-2020-2566.
15. Auchincloss AH, Niamatullah S, Adams M, et al. Alcohol outlets and alcohol consumption in changing environments: prevalence and changes over time. *Subst Abuse Treat Prev Policy.* 2022;17(1):7. doi:10.1186/s13011-021-00430-6.
16. Kontsevaya AV, Antsiferova AA, Mukaneeva DK. Formation of an urban health-saving environment. Collection "Improving the urban environment". M.: The Moscow Center for Urban Studies "Gorod" Foundation, 2022;88-95. (In Russ.) Концевая А.В., Анциферова А.А., Муканеева Д.К. Формирование городской здоровьесберегающей среды. Сборник "Оздоровление городской среды". М.: Фонд "Московский центр урбанистики "Город", 2022;88-95. DOI: 10.58633/9785990703926_2022_88. ISBN: 978-5-9907039-2-6.
17. Antsiferova AA, Kontsevaya AV, Mukaneeva DK, et al. Availability and affordability of alcohol and tobacco products for the population: results of a pilot study in the Sverdlovsk Oblast. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2022;21(10):3395. (In Russ.) Анциферова А.А., Концевая А.В., Муканеева Д.К. и др. Физическая и ценовая доступность алкогольной и табачной продукции для населения: результаты пилотного исследования в Свердловской области. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2022;21(10):3395. doi:10.15829/1728-8800-2022-3395.
18. Drapkina OM, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. Epidemiology of Cardiovascular Diseases in Regions of Russian Federation.

- Third survey (ESSE-RF-3). Rationale and study design. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(5):3246. (In Russ.) Драпкина О.М., Шальнова С.А., Имаева А.Э. и др. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации. Третье исследование (ЭССЕ-РФ-3). Обоснование и дизайн исследования. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(5):3246. doi:10.15829/1728-8800-2022-3246.
19. Mukaneeva DK, Kontsevaya AV, Antsiferova AA, et al. Availability and affordability of fruit and vegetables for the population of the municipality: results of a pilot study in the Sverdlovsk region. Profilakticheskaya Meditsina. 2022;25(12):150-5. (In Russ.) Муканеева Д.К., Концевая А.В., Анциферова А.А. и др. Физическая и ценовая доступность овощей и фруктов для населения муниципалитета: результаты пилотного исследования в Свердловской области. Профилактическая медицина. 2022;25(12):150-5. doi:10.17116/profmed20225121150.
20. Popovich MV, Kontsevaya AV, Zinovieva VA, et al. Development and approbation of a tool for assessing municipal infrastructure affecting behavioral risk factors for cardiovascular and other noncommunicable diseases. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(6):3268. (In Russ.) Попович М.В., Концевая А.В., Зиновьева В.А. и др. Разработка и апробирование инструмента оценки муниципальной инфраструктуры, влияющей на поведенческие факторы риска сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(6):3268. doi:10.15829/1728-8800-2022-3268.
21. Popovich MV, Kontsevaya AV, Oussova EV, et al. Analysis of the associations between urban infrastructure and population lifestyle: rationale, study design and methodology. Ekologiya cheloveka (Human Ecology). 2023;30(2):151-61. (In Russ.) Попович М.В., Концевая А.В., Усова Е.В. и др. Анализ ассоциации инфраструктуры с образом жизни населения: актуальность, дизайн и методология. Экология человека 2023;30(2):151-61. doi:10.17816/humeco76381.
22. Nakkash R, Ghandour LA, Anouti S, et al. Surveying Alcohol Outlet Density in Four Neighborhoods of Beirut Lebanon: Implications for Future Research and National Policy. Int J Environ Res Public Health. 2018;15(9):2006. doi:10.3390/ijerph15092006.
23. Sacks JJ, Brewer RD, Mesnick J, et al. Measuring Alcohol Outlet Density: An Overview of Strategies for Public Health Practitioners. J Public Health Manag Pract. 2020;26(5):481-8. doi:10.1097/PNH.0000000000001023.
24. Estruch R, Ruilope LM, Cosentino F. The year in cardiovascular medicine 2020: epidemiology and prevention. Eur Heart J. 2021;42(8):813-21. doi:10.1093/eurheartj/ehaa1062.
25. Antsiferova AA, Kontsevaya AV, Mukaneeva DK, et al. Neighborhood environment: the impact of alcohol and tobacco outlets availability on health of people living in a certain area. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(6):2959. (In Russ.) Анциферова А.А., Концевая А.В., Муканеева Д.К. и др. Neighborhood environment: влияние доступности точек по продаже алкоголя и табака на здоровье людей, проживающих на определенной территории. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(6):2959. doi:10.15829/1728-8800-2021-2959.
26. Bowers Y, Davids A, London L. Alcohol Outlet Density and Deprivation in Six Towns in Bergrivier Municipality before and after Legislative Restrictions. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(3):697. doi:10.3390/ijerph17030697.
27. Milam AJ, Barajas CB, Buchalski Z, et al. Discrepancies in Local, State, and National Alcohol Outlet Listings: Implications for Research and Interventions. Subst Use Misuse. 2020; 55(14):2348-56. doi:10.1080/10826084.2020.1817080.

Ассоциации плотности и близости точек продаж табачной и иной никотинсодержащей продукции с повышенным уровнем депрессии, тревоги и стресса среди населения в 3 муниципалитетах Российской Федерации

Гамбарян М.Г.¹, Концевая А.В.¹, Анциферова А.А.¹, Муканеева Д.К.¹, Куценко В.А.¹, Пустеленин Н.А.¹, Худяков М.Б.¹, Кудрявцев А.В.², Филичкина Е.М.¹, Глуховская С.В.³, Соловьева А.В.⁴, Шальнова С.А.¹, Баланова Ю.А.¹, Имаева А.Э.¹, Драпкина О.М.¹

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ²ФГБОУ ВО "Северный государственный медицинский университет" Минздрава России. Архангельск; ³ГБПОУ "Свердловский областной медицинский колледж". Екатеринбург; ⁴ФГБОУ ВО "Тверской государственный медицинский университет" Минздрава России. Тверь, Россия

Цель. Изучить взаимосвязи между плотностью и близостью точек продаж (ТП) табачных изделий (ТИ) и электронных систем доставки никотина (ЭСДН) с повышенным уровнем депрессии, тревоги и стресса среди населения в 3-х субъектах Российской Федерации.

Материал и методы. В работе использованы данные исследования ЭССЕ-РФ3 (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации. Третье обследование) по 3 регионам Российской Федерации (Архангельская, Свердловская и Тверская области) среди населения возраста 35-64 лет (n=1674), подписавших добровольное согласие на исследование. Анализировались данные о статусе курения и потребления ЭДСН, о пассивном курении, попытках отказаться от курения, наличии депрессии, тревоги: ≥ 8 баллов по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS — The Hospital Anxiety and Depression Scale), стресса: >21 балла по шкале воспринимаемого стресса (PSS — Perceived Stress Scale). Оценивались элементы городской инфраструктуры (сбор данных: январь-март 2022г), осуществляющие розничные продажи ТИ и ЭСДН, с помощью программы на основе карт Open Street Map. Ассоциации устанавливались методом логистического регрессионного анализа.

Результаты. При двукратном увеличении удаленности ТП ТИ и ЭСДН от места проживания участников исследования шанс иметь депрессию сокращался на 13% — отношение шансов (ОШ) 0,87; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,79-0,96 и на 12% — ОШ 0,88; 95% ДИ: 0,78-0,99, соответственно. При росте удаленности ТП ТИ шанс иметь тревогу сокращался на 12% — ОШ 0,88; 95% ДИ: 0,81-0,97. С ростом количества ТП ТИ в радиусе 1000 м от места проживания участников возрастала вероятность депрессии — ОШ 1,18; 95% ДИ: 1,03-1,36, тревоги — ОШ 1,12; 95% ДИ: 1-1,26 и стресса — ОШ 1,24; 95% ДИ: 1,05-1,46. Большее количество ТП ЭСДН в радиусе 1000 м и 400 м ассоциировалось с высокой вероятностью депрессии — ОШ 1,17; 95% ДИ: 1,02-1,34 и ОШ 1,25; 95% ДИ: 1,04-1,47, соответственно. Выявлено повышение вероятности депрессии при воздействии та-

бачного дыма дома — ОШ 1,88; 95% ДИ: 1,27-2,73 и на работе — ОШ 1,67; 95% ДИ: 1,14-2,41. Увеличение количества попыток отказаться от курения двукратно повышает шансы депрессии — ОШ 2,40; 95% ДИ: 1,35-4,23 и тревоги — ОШ 2,00; 95% ДИ: 1,18-3,38.

Заключение. Неблагоприятные факторы среды обитания, определяемые в т.ч. близостью и плотностью ТП ТИ и ЭСДН, могут повышать вероятность депрессии, тревоги и стресса среди населения, проживающего на этих территориях.

Ключевые слова: среда обитания, тревога, депрессия, стресс, пункты продаж табака, табак, электронные сигареты, вейпы, никотинсодержащая продукция, электронные системы доставки никотина, объекты городской инфраструктуры.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 01/11-2023

Рецензия получена 15/11-2023

Принята к публикации 30/11-2023



Для цитирования: Гамбарян М.Г., Концевая А.В., Анциферова А.А., Муканеева Д.К., Куценко В.А., Пустеленин Н.А., Худяков М.Б., Кудрявцев А.В., Филичкина Е.М., Глуховская С.В., Соловьева А.В., Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Драпкина О.М. Ассоциации плотности и близости точек продаж табачной и иной никотинсодержащей продукции с повышенным уровнем депрессии, тревоги и стресса среди населения в 3 муниципалитетах Российской Федерации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(12):3842. doi:10.15829/1728-8800-2023-3842. EDN NHHRCQ

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: mgambaryan@gnicpm.ru

[Гамбарян М.Г.* — д.м.н., руководитель Центра профилактики и контроля потребления табака, ORCID: 0000-0003-4018-8645, Концевая А.В. — д.м.н., доцент, зам. директора по научной и аналитической работе, ORCID: 0000-0003-2062-1536, Анциферова А.А. — н.с. отдела укрепления общественного здоровья, ORCID: 0000-0003-2337-2723, Муканеева Д.К. — н.с. отдела укрепления общественного здоровья, ORCID: 0000-0003-2682-7914, Куценко В.А. — с.н.с. лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-9844-3122, Пустеленин Н.А. — технический владелец продукта, ORCID: 0009-0003-1879-5681, Худяков М.Б. — ведущий инженер отдела укрепления общественного здоровья, ORCID: 0000-0002-7869-2030, Кудрявцев А.В. — Ph.D, зав. международным центром научных компетенций центральной научно-исследовательской лаборатории, ORCID: 0000-0001-8902-8947, Филичкина Е.М. — лаборант лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-3715-6896, Глуховская С.В. — заслуженный работник здравоохранения РФ, руководитель научно-исследовательской группы отдела развития, ORCID: 0000-0002-1534-6587, Соловьева А.В. — к.м.н., доцент, проректор по реализации национальных проектов и развитию регионального здравоохранения, зав. кафедрой медицинских информационных технологий и организации здравоохранения, ORCID: 0000-0002-7675-6889, Шальнова С.А. — д.м.н., профессор, г.н.с., руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2087-6483, Баланова Ю.А. — д.м.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-8011-2798, Имаева А.Э. — д.м.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-9332-0622, Драпкина О.М. — д.м.н., профессор, академик РАН, главный внештатный специалист по терапии и общей медицинской практике Минздрава России, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Associations of the density and proximity of the outlets of tobacco and other nicotine-containing products with increased levels of depression, anxiety and stress among the population of 3 Russian regions

Gambaryan M. G.¹, Kontsevaya A. V.¹, Antsiferova A. A.¹, Mukaneeva D. K.¹, Kutsenko V. A.¹, Pustelenin N. A.¹, Khudyakov M. B.¹, Kudryavtsev A. V.², Filichkina E. M.¹, Glukhovskaya S. V.³, Solovyova A. V.¹, Shalnova S. A.¹, Balanova Yu. A.¹, Imaeva A. E.¹, Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Northern State Medical University. Arkhangelsk; ³Sverdlovsk Regional Medical College. Yekaterinburg; ⁴Tver State Medical University. Tver, Russia

Aim. To study the relationship of the density and proximity of tobacco products (TPs) and electronic nicotine delivery systems (ENDS) with increased levels of depression, anxiety and stress among the population in 3 constituent entities of the Russian Federation.

Material and methods. The work used data from the Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation-3 (ESSE-RF3) study in 3 Russian regions (Arkhangelsk, Sverdlovsk and Tver regions) among the population aged 35-64 years (n=1674), who signed a consent to participate in the study. We analyzed data on the status of smoking and consumption of ENDS, passive smoking, attempts to quit smoking, as well as the presence of depression, anxiety (Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) score ≥ 8) and stress (Perceived Stress Scale (PSS) > 21). Elements of urban infrastructure (data collection: January-March 2022) selling TPs and ENDS were assessed using an OpenStreetMap-based program. Associations were established using logistic regression analysis.

Results. With a twofold increase in the distance of TP and ENDS outlets from the place of residence, the depression probability was reduced by 13% (odds ratio (OR) 0,87; 95% confidence interval (CI): 0,79-0,96) and by 12% (OR 0,88; 95% CI: 0,78-0,99), respectively. With increase in distance from of TP outlets, the anxiety decreased probability by 12% (OR 0,88; 95% CI: 0,81-0,97). With an increase in the number of TP outlets within a radius of 1000 m from the place of residence, there were an increase in the probability of depression (OR 1,18; 95% CI: 1,03-1,36), anxiety (OR 1,12; 95% CI: 1-1,26) and stress (OR 1,24; 95% CI: 1,05-1,46). A greater number of ENDS outlets within a radius of 1000 m and 400 m was associated with a high likelihood of depression (OR 1,17; 95% CI: 1,02-1,34 and OR 1,25; 95% CI: 1,04-1,47, respectively). An increased depression probability was found in those exposed to tobacco smoke at home (OR 1,88; 95% CI: 1,27-2,73) and at work (OR 1,67; 95% CI: 1,14-2,41). An increase in the number of attempts to quit smoking doubles the odds of depression (OR 2,40; 95% CI: 1,35-4,23) and anxiety (OR 2,00; 95% CI: 1,18-3,38).

Conclusion. Unfavorable environmental factors, including the proximity and density of TP and ENDS outlets, can increase the probability of

depression, anxiety and stress among the population living in these areas.

Keywords: life environment, anxiety, depression, stress, tobacco outlets, tobacco, electronic cigarettes, vapes, nicotine-containing products, electronic nicotine delivery systems, urban infrastructure.

Relationships and Activities: none.

Gambaryan M. G.* ORCID: 0000-0003-4018-8645, Kontsevaya A. V. ORCID: 0000-0003-2062-1536, Antsiferova A. A. ORCID: 0000-0003-2337-2723, Mukaneeva D. K. ORCID: 0000-0003-2682-7914, Kutsenko V. A. ORCID: 0000-0001-9844-3122, Pustelenin N. A. ORCID: 0009-0003-1879-5681, Khudyakov M. B. ORCID: 0000-0002-7869-2030, Kudryavtsev A. V. ORCID: 0000-0001-8902-8947, Filichkina E. M. ORCID: 0000-0003-3715-6896, Glukhovskaya S. V. ORCID: 0000-0002-1534-6587, Solovyova A. V. ORCID: 0000-0002-7675-6889, Shalnova S. A. ORCID: 0000-0003-2087-6483, Balanova Yu. A. ORCID: 0000-0001-8011-2798, Imaeva A. E. ORCID: 0000-0002-9332-0622, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: mgambaryan@gnicpm.ru

Received: 01/11-2023

Revision Received: 15/11-2023

Accepted: 30/11-2023

For citation: Gambaryan M. G., Kontsevaya A. V., Antsiferova A. A., Mukaneeva D. K., Kutsenko V. A., Pustelenin N. A., Khudyakov M. B., Kudryavtsev A. V., Filichkina E. M., Glukhovskaya S. V., Solovyova A. V., Shalnova S. A., Balanova Yu. A., Imaeva A. E., Drapkina O. M. Associations of the density and proximity of the outlets of tobacco and other nicotine-containing products with increased levels of depression, anxiety and stress among the population of 3 Russian regions. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(12):3842. doi:10.15829/1728-8800-2023-3842. EDN HHHRCQ

ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, ТИ — табачные изделия, ТП — точка(-и) продажи, ЭСДН — электронные системы доставки никотина, ЭСДН-РФ3 — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации. Третье обследование, HADS — The Hospital Anxiety and Depression Scale (госпитальная шкала тревоги и депрессии), PSS — Perceived Stress Scale (шкала воспринимаемого стресса).

Введение

Курение табака, вейпов и электронных сигарет — одна из причин сердечно-сосудистых, респираторных и онкологических заболеваний. Длительное потребление табака и никотина может быть связано с состояниями повышенной тревоги, депрессии или стресса [1, 2], несмотря на бытующее среди потребителей табака и никотина мнение, что курение помогает "снять стресс" или смягчить состояние тревоги. Не только табачные изделия, но и электронные системы доставки никотина (ЭСДН) опасны для здоровья, в т.ч. для психического здоровья [2]. Последнее время ЭСДН (элек-

тронные сигареты, вейпы), обрели популярность среди населения, в т.ч. среди подростков и молодых людей, "благодаря" высокой физической доступности и агрессивному маркетингу, в частности через розничные пункты продаж этой продукции [3-5]. Существующее законодательство уже приравнивало ЭСДН к табачным изделиям в вопросах законодательного регулирования, в т.ч. в отношении продаж и маркетинга этой продукции на территории Российской Федерации (РФ). По результатам репрезентативного опроса взрослого населения ЭПОХА-РФ (Оценка Эффективности Политики Охраны здоровья граждан от табака в регионах

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Высокая плотность объектов розничной торговли табачной продукцией характеризует неблагоприятные условия среды обитания, имеющие важное значение для здоровья населения.
- Высокая плотность и близость объектов розничных продаж табака способствуют курению и затрудняют отказ от курения, в частности у лиц с психическими расстройствами.

Что добавляют результаты исследования?

- Плотность и близость пунктов продаж табака и электронных сигарет связаны с высокой вероятностью депрессии, тревоги и стресса среди населения.
- Воздействие окружающего табачного дыма — неблагоприятный фактор среды обитания, способный повысить вероятность тревоги и депрессии от 2 до 3 раз.
- Безуспешные попытки отказаться от курения могут двукратно повысить вероятность тревоги и депрессии.

Key messages

What is already known about the subject?

- The high density of tobacco outlets characterizes unfavorable environmental conditions that are important for public health.
- High density and proximity to tobacco outlets encourages smoking and makes it difficult for people with mental disorders to quit smoking.

What might this study add?

- Density and proximity of tobacco and e-cigarette outlets are associated with a high likelihood of depression, anxiety and stress in the population.
- Exposure to tobacco smoke is an unfavorable environmental factor that can increase the likelihood of anxiety and depression by 2 to 3 times.
- Unsuccessful attempts to quit smoking can double the likelihood of anxiety and depression.

Российской Федерации) большинство респондентов поддерживает необходимость законодательного регулирования ЭСДН [6]. С 31 июля 2020г. никотинсодержащая продукция законодательно регулируется как все табачные изделия, а с 28 апреля 2023г. запретные и ограничительные меры введены относительно электронных сигарет без никотина, а также содержания в них веществ, повышающих привлекательность этой продукции и усиливающих никотиновую зависимость у потребителя. Введены также новые налоговые меры относительно этой продукции. Однако законодательные меры не ограничивают плотность пунктов продаж табачной продукции и электронных сигарет, а также их близость к жилым массивам в городской инфраструктуре.

Курение непропорционально затрагивает население с низким социально-экономическим статусом, более низким уровнем образования [7-9]. В крупном систематическом обзоре, включившем 75 исследований, было обнаружено, что в группах с низким социально-экономическим статусом распространенность употребления табака значительно выше [10]. В эпидемиологическом исследовании ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации) показано, что статус курения достоверно ассоциировался с уровнем образования [11].

Кроме того, факторы риска курения, такие как бедность, низкий уровень образования и безработица, а также подверженность воздействию

окружающего табачного дыма тоже являются факторами риска, связанными с психическими заболеваниями [12, 13]. Высокая плотность розничных магазинов и пунктов продаж табачных изделий увеличивает доступ к табачным изделиям, а также доступ к рекламе и стимулированию продаж табачных изделий (ТИ) и ЭСДН [14, 15]. Показано, что плотность розничных точек продажи (ТП) ТИ в два раза выше там, где живут курильщики с серьезными психическими заболеваниями по сравнению с районами проживания населения в целом [16]. Для людей с психическими заболеваниями проживание рядом с большим количеством табачных магазинов также связано с большей никотиновой зависимостью и меньшей готовностью бросить курить, даже с учетом социально-демографических показателей и тяжести психических заболеваний [16]. Эти данные, с одной стороны, свидетельствуют о том, что среда обитания в значительной степени способствует росту распространенности курения среди населения в целом, и среди лиц с психическими расстройствами, в частности. С другой стороны, лица с психическими заболеваниями имеют более высокую никотиновую зависимость, курят чаще и им труднее отказаться от табака по сравнению с обычными курильщиками. Они также более подвержены рекламе и маркетингу табачной продукции и ЭСДН, в т.ч. в ТП продаж [17]. Связь между активным маркетингом в ТП ТИ и симптомами депрессии среди молодых людей была продемонстрирована в многоволновом когортном

5-летнем исследовании с участием 2020 студентов из 24 колледжей Техаса. Исследование показало, что маркетинг табачной продукции и ЭСДН в ТП — важный фактор риска для начала курения и использования ЭСДН, в частности среди лиц с более выраженными симптомами депрессии [18]. Также показано, что у лиц, страдающих депрессией и проживающих в районах с наибольшей плотностью рекламы ТИ в ТП, вероятность курения значимо выше по сравнению с обитателями более "благополучных" районов с наименьшим уровнем рекламы ТИ в ТП [19].

Цель исследования — изучить взаимосвязи между плотностью и близостью ТП ТИ и ЭСДН и повышенным уровнем депрессии, тревоги и стресса среди населения в 3-х субъектах РФ.

Материал и методы

Проведен анализ результатов исследования ЭССЕ-РФ3 (ЭССЕ-РФ. Третье обследование) [20] в отношении потребления табака и ЭСДН и вероятности депрессии, тревоги и стресса в 3-х субъектах РФ (Тверская, Архангельская область и Свердловская области) в ассоциации с оценкой городской инфраструктуры относительно розничных продаж табачной продукции и ЭСДН. Опрос взрослого населения в возрасте 35-74 лет проводили с помощью специально разработанного вопросника, сформированного по модульному принципу на основании валидированных методик, ранее использованных в эпидемиологических исследованиях. Все участники подписали добровольное согласие на исследование. Вопросник состоит из 13 модулей. В настоящей работе анализируется информация о социально-демографических характеристиках респондентов, о статусе курения и потребления ЭСДН и результаты шкал тревоги, депрессии и стресса. Для дополнительного анализа использованы данные о статусе чрезмерного потребления алкоголя (>168 г/нед. для мужчин и >84 г/нед. этанола для женщин).

Определение статуса курения и потребления ЭСДН

Статус курения определялся с помощью вопроса: "Потребляете ли Вы в настоящее время какие-либо табачные изделия, например, сигареты, сигары, нюхательный табак, кальян или трубку, или любую никотинсодержащую продукцию? (с демонстрацией иллюстративного материала)" с вариантами ответов "да, курю в настоящее время", "курил, но бросил", "никогда не курил".

Потребление конкретных ТИ и ЭСДН определялось с помощью дополнительного вопроса: "Какое количество следующих табачных изделий, в среднем, Вы потребляете ежедневно/в неделю?" (с перечислением всех продуктов). За потребление ЭСДН, кальянов и некурительных табачных изделий принимались содержательные ответы на каждый из этих вопросов. Попытки отказаться от курения среди курящих устанавливались с помощью вопроса: "Пытались ли Вы в течение последних 12 месяцев бросить курить?" с возможными вариантами ответа "да" и "нет".

Определение тревоги, депрессии и стресса

Определение уровня тревоги и депрессии проводилось с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS — The Hospital Anxiety and Depression Scale).

За повышенный уровень тревоги и депрессии принимались показатели ≥ 8 баллов по шкале HADS. Уровень стресса определялся по Шкале воспринимаемого стресса PSS (Perceived stress scale); за повышенный уровень стресса принимались значения >21 балла по PSS.

Проводился анализ ассоциаций плотности и близости объектов городской инфраструктуры, а именно ТП ТИ и ЭСДН на территориях проживания участников ЭССЕ-РФ3, с распространенностью курения/потребления ЭСДН и вероятностью повышенного уровня тревоги, депрессии и стресса в соответствующих группах участников [20]. Также анализировались ассоциации состояния повышенного уровня тревоги, депрессии и стресса со статусом курения/потребления ЭСДН, подверженностью воздействию окружающего табачного дыма и попытками отказаться от курения.

Определение показателей городской инфраструктуры по продажам табачной и иной никотинсодержащей продукции

В настоящей работе использованы деперсонализированные данные об адресах (название улицы, номер дома) участников исследования ЭССЕ-РФ3. Расстояния между местом проживания участника ЭССЕ-РФ3 и ТП ТИ были измерены путем геокодирования (преобразование адреса в координаты широты и долготы).

Городская инфраструктура относительно розничных продаж табачной и иной никотинсодержащей продукции в исследуемых регионах и их расположение изучались в 3-х территориальных округах г. Архангельск, трех районах г. Тверь, в трех районах г. Екатеринбург и в г. Ревда, которые являлись территориями проживания наибольшего числа участников ЭССЕ-РФ3 в соответствующих субъектах РФ. Оценивались объекты городской инфраструктуры, осуществляющие розничные продажи табака (сигареты, сигары, кальянный табак и кальяны и прочая табачная) и ЭСДН (электронные сигареты, вейпы, системы нагревания табака (изучались только в г. Архангельск и г. Тверь)). Эти объекты включали продуктовые магазины или супермаркеты, в которых имеется отдел табака, отдельные магазины, специализирующиеся на продаже табака, в т.ч. кальянов и продукции для кальянов, "табачный остров" в торговом центре. Оценивались число анализируемых объектов в радиусе 400 и 1000 м от места проживания участников исследования ЭССЕ-РФ3 и минимальное расстояние до ближайших ТП табака и ЭСДН. Подробное описание этой инфраструктуры представлено в предыдущей публикации [21].

Для оценки объектов инфраструктуры выбранных муниципальных образований использовался разработанный и запатентованный инструмент — программное обеспечение, основанное на использовании карт Open Street Map. Подробное описание разработки и апробирования этого инструмента описано в исследованиях Попович М. В. и др. [22]. Программа позволяет провести ввод первичных данных об объектах инфраструктуры и выполнить дальнейший анализ полученных данных.

Статистический анализ. Статистическая обработка данных проводилась при помощи среды R 4.1 с открытым исходным кодом. Использовались базовые статистические функции из библиотеки stats. Непрерывные показатели описаны при помощи среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$) или медианы и интерквартильного размаха ($Me [Q1-Q3]$) в зависимости от их типа распределения. Качественные показатели описаны абсолютной

Таблица 1

Характеристика исследуемой выборки

	г. Архангельск (n=1413)	г. Тверь (n=997)	г. Екатеринбург, г. Ревда (n=1027)	Всего (n=3437)	p
Показатель	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Возраст (M±SD)	55,3±10,6	52,1±11,1	53,3±11,2	53,8±11,0	<0,001
Мужчины, n (%) ^{1,2,3}	596 (42,2)	486 (48,7)	592 (57,6)	1674 (48,7)	<0,001
Женат/замужем/гражданский брак ^{1,2}	960 (67,9)	781 (78,3)	779 (75,9)	2520 (73,3)	<0,001
Наличие высшего образования ³	748 (52,9)	501 (50,3)	595 (57,9)	1844 (53,7)	0,002
Курят в настоящее время ^{2,3}	249 (17,6)	182 (18,3)	248 (24,1%)	679 (19,8)	<0,001
Курившие в прошлом ^{1,2,3}	378 (26,8)	220 (22,1)	182 (17,7)	780 (22,7)	<0,001
Курящие, сделавшие попытку бросить курить в течение последних 12 мес. (от числа курящих) ²	86 (34,5)	44 (24,2)	57 (23,0)	187 (27,5)	0,008
Потребители ЭСДН ^{1,3}	12 (0,8)	29 (2,9)	10 (1,0)	51 (1,5)	0,001
Подверженные пассивному курению дома ^{1,2}	124 (10,6)	52 (6,3)	52 (6,7)	228 (8,2)	<0,001
Подверженные пассивному курению на работе ¹	96 (6,8)	103 (10,3)	93 (9,1)	292 (8,5)	0,006
Депрессия HADS ≥8 ^{2,3}	129 (9,1)	92 (9,0)	119 (11,9)	340 (9,9)	0,040
Тревога HADS ≥8 ^{1,2,3}	194 (13,7)	113 (11,0)	216 (21,7)	523 (15,2)	<0,001
Шкала стресса >21 ^{2,3}	105 (7,4)	49 (4,8)	76 (7,6)	230 (6,7)	0,010

Примечание: ¹ — p<0,05 для сравнения между Архангельском и Тверью, ² — p<0,05 для сравнения между Архангельском и Екатеринбургом, ³ — p<0,05 для сравнения между Тверью и Екатеринбургом. Сравнения между регионами произведены с учетом поправки Холма. ЭСДН — электронные системы доставки никотина, HADS — госпитальная шкала тревоги и депрессии.

Таблица 2

Характеристика объектов инфраструктуры, осуществляющих продажу ТИ и ЭСДН

Показатель	г. Архангельск	г. Тверь	г. Екатеринбург, г. Ревда	Все регионы
Количество ТП табака на изучаемых городских территориях (n, %)				
Все ТП ТИ, в т.ч.	182 (100)	241 (100)	303 (100)	726 (100)
– Кассовая зона продуктового магазина	138 (75,8)	183 (75,9)	252 (83,2)	573 (78,9)
– Специализированная ТП ТИ	43 (23,6)	40 (16,5)	41 (13,5)	124 (17,1)
– "Табачный остров" в торговом центре	1 (0,6)	18 (7,6)	10 (3,3)	29 (4,0)
Все ТП ЭСДН	17	10	–	27
Количество ТП табака в радиусе 1000 м от места проживания участников ЭСЦЕ-РФ3 (M±SD)				
Все ТП ТИ, в т.ч.	26,1±13,6	17,6±10,9	18,5±9,1	21,4±12,3
– Кассовая зона продуктового магазина	18,9±9,8	13,0±6,8	15,2±7,3	16,1±8,7
– Специализированная ТП ТИ	6,9±4,3	3,1±3,8	2,6±2,4	4,5±4,2
– "Табачный остров" в торговом центре	0,3±0,4	1,6±1,8	0,7±0,9	0,8±1,2
Все ТП ЭСДН	2,1±1,9	0,8±2,2	–	1,1±1,9
Количество ТП табака в радиусе 400 м от места проживания участников ЭСЦЕ-РФ3 (M±SD)				
Все ТП ТИ, в т.ч.	5,5±3,3	5,4±4,5	4,4±3,1	5,2±3,7
– Кассовая зона продуктового магазина	4,0±2,1	3,9±2,5	3,7±2,4	3,9±2,3
– Специализированная ТП ТИ	1,5±1,7	0,9±1,9	0,6±1,2	1,1±1,7
– "Табачный остров" в торговом центре	0,0±0,2	0,6±1,1	0,1±0,3	0,2±0,7
Все ТП ЭСДН	0,6±1,1	0,3±1,4	–	0,3±1,0
Минимальное расстояние до ТП табака от места проживания участников ЭСЦЕ-РФ3 (Me [Q25, Q75])				
Все ТП ТИ, в т.ч.	140,0 [97,0; 205,0]	145,0 [88,0; 237,0]	136,0 [86,0; 225,0]	139,0 [90,0; 216,0]
– Кассовая зона продуктового магазина	148,0 [100,0; 213,0]	149,0 [88,0; 244,0]	153,0 [89,0; 236,0]	148,0 [94,0; 225,0]
– Специализированная ТП ТИ	324,0 [201,0; 501,0]	526,0 [324,5; 811,0]	535,0 [258,0; 1076,0]	414,0 [238,0; 707,0]
– "Табачный остров" в торговом центре	1474,0 [961,0; 3124,0]	1143,0 [659,0; 2093,0]	861,0 [322,0; 1261,0]	1163,0 [673,0; 1863,0]
Все ТП ЭСДН	539,0 [327,0; 903,0]	3023,0 [1726,0; 4180,0]	–	933,0 [437,0; 2393,0]

Примечание: ТИ — табачные изделия, ТП — точка(-и) продажи, ЭСДН — электронные системы доставки никотина, ЭСЦЕ-РФ3 — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации, третье обследование.

Таблица 3

Ассоциации вероятности депрессии, тревоги и стресса со статусом активного и пассивного курения среди участников ЭССЕ-РФ3 по логистической регрессии

Показатель	г. Архангельск		г. Тверь		г. Екатеринбург, г. Ревда		Все регионы	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
Депрессия HADS ≥8								
Курильщики в настоящем	1,62 (0,99-2,59)	0,050	0,59 (0,32-1,03)	0,079	0,95 (0,5-1,72)	0,874	0,96 (0,7-1,3)	0,789
Курильщики в прошлом	1,36 (0,82-2,2)	0,244	0,69 (0,4-1,15)	0,165	1,29 (0,64-2,48)	0,455	1,05 (0,76-1,42)	0,778
Пытавшиеся бросить курить	1,98 (0,86-4,56)	0,104	4,04 (1,24-13,59)	0,020	2,79 (0,8-9,2)	0,093	2,4 (1,35-4,23)	0,002
Подверженные пассивному курению дома	0,98 (0,49-1,81)	0,950	3,3 (1,67-6,25)	0,000	2,33 (1,06-4,86)	0,029	1,88 (1,27-2,73)	0,001
Некурящие, подверженные пассивному курению дома	0,98 (0,49-1,81)	0,944	3,35 (1,7-6,34)	0,000	2,33 (1,06-4,86)	0,029	1,89 (1,28-2,75)	0,001
Подверженные пассивному курению на работе	1,18 (0,5-2,44)	0,686	2,0 (1,14-3,37)	0,012	1,9 (0,86-3,88)	0,093	1,67 (1,14-2,41)	0,007
Некурящие, подверженные пассивному курению на работе	1,02 (0,3-2,66)	0,978	2,82 (1,5-5,11)	0,001	2,13 (0,81-5,02)	0,100	2,06 (1,3-3,17)	0,001
Тревога HADS ≥8								
Курильщики в настоящем	0,87 (0,54-1,37)	0,568	0,84 (0,54-1,28)	0,425	0,74 (0,4-1,31)	0,314	0,82 (0,62-1,07)	0,145
Курильщики в прошлом	1,18 (0,79-1,75)	0,403	0,89 (0,58-1,33)	0,568	1,71 (0,94-3,03)	0,071	1,13 (0,87-1,45)	0,358
Пытавшиеся бросить курить	1,98 (0,84-4,68)	0,115	2,42 (1,03-5,6)	0,039	1,59 (0,39-5,75)	0,490	2,0 (1,18-3,38)	0,009
Подверженные пассивному курению дома	0,8 (0,45-1,36)	0,435	1,87 (1-3,39)	0,044	2,03 (0,97-4,07)	0,050	1,34 (0,94-1,87)	0,097
Некурящие, подверженные пассивному курению дома	0,8 (0,45-1,36)	0,430	1,89 (1,01-3,44)	0,040	2,03 (0,97-4,07)	0,050	1,34 (0,94-1,88)	0,094
Подверженные пассивному курению на работе	1,32 (0,66-2,46)	0,403	1,15 (0,68-1,86)	0,594	1,49 (0,69-2,96)	0,282	1,24 (0,87-1,74)	0,217
Некурящие, подверженные пассивному курению на работе	1,27 (0,54-2,65)	0,558	1,43 (0,77-2,53)	0,241	1,81 (0,76-3,97)	0,156	1,48 (0,98-2,2)	0,057
Шкала стресса >21								
Курильщики в настоящем	1,39 (0,77-2,39)	0,255	0,78 (0,38-1,48)	0,476	0,77 (0,3-1,79)	0,572	0,97 (0,65-1,4)	0,872
Курильщики в прошлом	1,09 (0,63-1,83)	0,749	0,8 (0,41-1,49)	0,494	1,56 (0,62-3,56)	0,312	1,05 (0,72-1,5)	0,803
Пытавшиеся бросить курить	1,08 (0,37-3)	0,878	3,32 (0,85-13,09)	0,078	8,16 (1,31-68,13)	0,029	1,97 (0,96-3,97)	0,061
Подверженные пассивному курению дома	0,87 (0,39-1,72)	0,710	1,92 (0,76-4,26)	0,131	2,57 (1,01-5,99)	0,036	1,44 (0,89-2,24)	0,119
Некурящие, подверженные пассивному курению дома	0,88 (0,4-1,75)	0,742	1,95 (0,77-4,32)	0,125	2,57 (1,01-5,99)	0,036	1,46 (0,9-2,26)	0,109
Подверженные пассивному курению на работе	1,02 (0,34-2,42)	0,973	1,41 (0,66-2,76)	0,342	2,37 (0,9-5,53)	0,059	1,42 (0,86-2,23)	0,147
Некурящие, подверженные пассивному курению на работе	1,29 (0,37-3,4)	0,645	1,58 (0,63-3,46)	0,286	3,32 (1,12-8,64)	0,019	1,81 (1,02-3,02)	0,034

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, HADS — госпитальная шкала тревоги и депрессии.

и относительной частотой в процентах. Анализ ассоциации набора факторов и зависимой бинарной переменной проведен при помощи логистической регрессии. Сравнение непрерывных параметров между независимыми группами проведено при помощи критерия Манна-Уитни, сравнение дискретных — при помощи точного критерия Фишера. Сравнение непрерывных параметров между тремя и более независимыми группами проведено при помощи критерия Краскела-Уоллиса, сравнение дискретных — при помощи точного критерия Фишера. В качестве бинарной переменной рассматривали повышенный уровень тревоги, депрессии, и стресса. В модели в качестве ковариат включены возраст, пол, уровень образования, семейное положение и чрезмерное потребление алкоголя, а также регион (для общерегионального показателя). Для того чтобы отношение шансов (ОШ)

показывало увеличение шансов иметь фактор риска при увеличении расстояния или количества ТП в два раза, количество ТП и расстояния были включены в анализ после применения логарифмирования по основанию 2. При сравнении параметров между регионами применена поправка Холма на множественные сравнения. Поправка на множественные сравнения для результатов регрессии не проводилась. Уровень значимости для всех проверяемых гипотез принят равным 0,05.

Результаты

Характеристики включенной в исследование выборки участников ЭССЕ-РФ-3 представлены в таблице 1. Выборка состояла из 3437 человек, проживающих в изучаемых муниципальных образова-

Таблица 4

Ассоциации вероятности депрессии, тревоги и стресса с объектами инфраструктуры, связанными с продажей ТИ и ЭСДН среди участников ЭССЕ-РФ3 по логистической регрессии

Показатель	г. Архангельск		г. Тверь		г. Екатеринбург, г. Ревда		Все регионы	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
Депрессия HADS ≥ 8								
Расстояние до ТП ТИ	0,86 (0,72-1,04)	0,100	0,81 (0,68-0,97)	0,017	0,94 (0,79-1,13)	0,503	0,87 (0,79-0,96)	0,008
Количество ТП ТИ на 1000 м	1,12 (0,89-1,41)	0,337	1,18 (0,95-1,48)	0,138	1,37 (1,03-1,85)	0,035	1,18 (1,03-1,36)	0,018
Количество ТП ТИ на 400 м	1,12 (0,87-1,44)	0,375	1,11 (0,91-1,35)	0,324	1,13 (0,89-1,45)	0,310	1,1 (0,97-1,26)	0,137
Расстояние до ТП ЭСДН	0,86 (0,73-1,02)	0,079	0,88 (0,78-0,99)	0,033	—	—	0,88 (0,8-0,97)	0,011
Количество ТП ЭСДН на 1000 м	1,26 (1,03-1,56)	0,027	1,16 (0,95-1,4)	0,115	—	—	1,17 (1,02-1,34)	0,023
Количество ТП ЭСДН на 400 м	1,29 (1,01-1,63)	0,034	1,3 (0,99-1,65)	0,043	—	—	1,25 (1,04-1,47)	0,012
Тревога HADS ≥ 8								
Расстояние до ТП ТИ	0,9 (0,77-1,05)	0,166	0,82 (0,71-0,95)	0,008	0,94 (0,79-1,11)	0,450	0,88 (0,81-0,97)	0,007
Количество ТП ТИ на 1000 м	1,07 (0,89-1,3)	0,476	1,06 (0,89-1,27)	0,498	1,4 (1,07-1,85)	0,016	1,12 (1-1,26)	0,046
Количество ТП ТИ на 400 м	1,09 (0,89-1,35)	0,399	0,94 (0,81-1,1)	0,458	1,24 (0,99-1,57)	0,067	1,04 (0,93-1,16)	0,475
Расстояние до ТП ЭСДН	0,98 (0,85-1,13)	0,769	0,94 (0,85-1,04)	0,194	—	—	0,95 (0,88-1,03)	0,242
Количество ТП ЭСДН на 1000 м	1,04 (0,88-1,24)	0,628	1,03 (0,87-1,21)	0,726	—	—	1,03 (0,92-1,16)	0,610
Количество ТП ЭСДН на 400 м	1,05 (0,85-1,29)	0,630	1,02 (0,8-1,28)	0,854	—	—	1,03 (0,87-1,2)	0,746
Шкала стресса >21								
Расстояние до ТП ТИ	1,11 (0,89-1,4)	0,385	0,97 (0,77-1,22)	0,774	0,93 (0,74-1,2)	0,584	1,02 (0,89-1,16)	0,821
Количество ТП ТИ на 1000 м	1,12 (0,88-1,45)	0,361	1,24 (0,94-1,63)	0,131	1,64 (1,09-2,58)	0,025	1,24 (1,05-1,46)	0,013
Количество ТП ТИ на 400 м	1 (0,77-1,31)	0,997	1,11 (0,87-1,42)	0,409	1,31 (0,94-1,86)	0,122	1,1 (0,94-1,28)	0,256
Расстояние до ТП ЭСДН	1,04 (0,86-1,26)	0,710	0,89 (0,78-1,03)	0,109	—	—	0,94 (0,84-1,06)	0,313
Количество ТП ЭСДН на 1000 м	1,11 (0,89-1,39)	0,355	1,14 (0,9-1,42)	0,246	—	—	1,13 (0,96-1,32)	0,137
Количество ТП ЭСДН на 400 м	0,89 (0,65-1,18)	0,427	1,13 (0,78-1,53)	0,482	—	—	0,98 (0,77-1,21)	0,830

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, ТИ — табачные изделия, ТП — точка продажи, ЭСДН — электронные системы доставки никотина.

ниях, в т.ч. 1413 — в г. Архангельск (Архангельской области), 1027 — г. Екатеринбург и г. Ревда (Свердловской области) и 997 — г. Тверь (Тверской области).

По данным исследования высокий уровень депрессии наблюдался у 9,9% горожан, проживающих на исследуемых территориях. Высокий уровень тревоги наблюдался у 15,2% населения этих городов, а высокий уровень стресса у 6,7% населения.

Характеристики объектов инфраструктуры осуществляющих продажу ТИ, а также ЭСДН, представлены в таблице 2. Во всех регионах продажа ТИ в основном осуществляется через кассовые зоны продуктовых магазинов (78,9%), они же ближе остальных ТП находятся от места проживания участников исследования, что повышает физическую доступность табачной продукции. Доля специализированных ТП ТИ составила 17%. Наибольшее количество ТП табака в радиусе 1000 м от места проживания участников ЭССЕ-РФ3 выявлено в г. Архангельск, причем город "лидировал" и по количеству продуктовых магазинов, торгующих ТИ, специализированных табачных магазинов, и ТП ЭСДН. Среднее количество ТП табака в радиусе 400 м от места проживания участников ЭССЕ-РФ3 составило $5,2 \pm 3,7$ по трем городам, с наибольшим количеством — в г. Архангельск ($5,5 \pm 3,3$).

Около половины ТП ТИ находились на расстоянии ~140 м от места проживания исследуемой популяции. В основном это продуктовые магазины, торгующие табачной продукцией. Специализированные магазины ближе всего к месту жительства участников исследования располагались в г. Архангельск (половина не дальше 323 м), как и магазины ЭСДН (половина — на расстоянии 539 м).

В таблице 3 представлены результаты анализа ассоциаций факторов, характеризующих тревогу, депрессию и стресс, связанных со статусом активного и пассивного курения по логистической регрессии с поправкой на пол, возраст, уровень образования, семейное положение, потребление алкоголя и регион проживания.

Ассоциация между курением в настоящее время и вероятностью депрессии выявлена только в г. Архангельск с пограничной степенью значимости (ОШ 1,62; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,99-2,59) ($p=0,05$).

Результаты демонстрируют значимые ассоциации между попытавшимися отказаться от курения и вероятностью депрессии и тревоги: курильщики, предпринимавшие попытки отказаться от курения имели в два раза более высокий шанс депрессии (ОШ 2,40; 95% ДИ 1,35-4,23) и тревоги (ОШ 2,00; 95% ДИ 1,18-3,38). Эти ассоциации наи-

более ярко выражены в г. Тверь (ОШ 4,04; 95% ДИ 1,24-13,59).

Выявлено значимое повышение вероятности депрессии и при подверженности воздействию табачного дыма дома (ОШ 1,88; 95% ДИ 1,27-2,73) и на работе (ОШ 1,67; 95% ДИ 1,14-2,41) как в общей выборке (ОШ 1,89; 95% ДИ 1,28-2,75), так и среди некурящих (ОШ 2,06; 95% ДИ 1,3-3,17). В наибольшей степени эти ассоциации выражены в г. Тверь (таблица 3). Подверженность пассивному курению дома, в т.ч. некурящих, может повысить вероятность тревоги, как показывают полученные ассоциации по г. Тверь: (ОШ 1,87; 95% ДИ 1-3,39) и (ОШ 1,89; 95% ДИ 1,01-3,44) соответственно и стресса, с наибольшей степенью значимости, продемонстрированные по г. Екатеринбург и Ревда (ОШ 2,57; 95% ДИ 1,01-5,99).

Подверженность воздействию табачного дыма на работе также может способствовать повышению вероятности стресса: (ОШ 1,81; 95% ДИ 1,02-3,02) и демонстрировать тенденции к повышению вероятности тревоги среди них: (ОШ 1,48; 95% ДИ 0,98-2,2) ($p=0,057$). Наиболее ярко эти связи просматриваются по г. Екатеринбург и г. Ревда (ОШ 3,32; 95% ДИ: 1,12-8,64).

В таблице 4 показана вероятность повышенного уровня депрессии, тревоги и стресса в ассоциации с плотностью и близостью объектов инфраструктуры по продажам ТИ и ЭСДН по логистической регрессии с поправкой на пол, возраст, уровень образования, семейное положение, потребление алкоголя и регион проживания. Очевидно, что при 2-кратном увеличении удаленности ТП ТИ и ЭСДН от места проживания участников исследования вероятность депрессии сокращалась на 13% (ОШ 0,87; 95% ДИ 0,79-0,96) и на 12% (ОШ 0,88; 95% ДИ: 0,78-0,99), соответственно. Вероятность тревоги сокращалась при 2-кратном увеличении удаленности ТП ТИ на 12% (ОШ 0,88; 95% ДИ 0,81-0,97). Эти связи наиболее выражены по г. Тверь.

Выявлено, что с ростом количества ТП ТИ в радиусе 1000 м от места проживания участников исследования среди них возрастала вероятность депрессии (ОШ 1,18; 95% ДИ 1,03-1,36), тревоги (ОШ 1,12; 95% ДИ 1-1,26) и стресса (ОШ 1,24; 95% ДИ 1,05-1,46). Эти ассоциации с наибольшей значимостью выявлены по г. Екатеринбург и г. Ревда. Двукратное увеличение количества ТП ЭСДН в радиусе 1000 и 400 м ассоциировалось с высокой вероятностью депрессии (ОШ 1,17; 95% ДИ 1,02-1,34) и (ОШ 1,25; 95% ДИ 1,04-1,47), соответственно, что с наибольшей значимостью продемонстрировано в г. Архангельск и г. Тверь.

Обсуждение

В настоящем исследовании изучили предполагаемую связь между вероятностью повышенного

уровня депрессии и тревоги с плотностью и близостью к местам проживания объектов городской инфраструктуры, осуществляющих розничные продажи ТИ и ЭСДН среди населения исследуемых городов.

Ассоциации между вероятностью депрессии и статусом курения в настоящем исследовании выявлены только в г. Архангельске. Литература о предполагаемой связи между курением и депрессией и тревогой противоречива, в частности, с точки зрения направленности прямых ассоциаций или их отсутствия [23]. Следует отметить, что в г. Архангельск, где наблюдалась наибольшая концентрация объектов по продажам ТИ и ЭСДН, значимая связь с повышенной вероятностью депрессии установлена с плотностью магазинов, продающих ЭСДН. Возможно, это происходит потому, что, во-первых, магазины ЭСДН чаще торгуют также и табачной продукцией, во-вторых, в отличие от продуктовых магазинов позволяют себе открыто выставлять, демонстрировать и продвигать эту продукцию, игнорируя закон, что, как известно, способствует курению и высокой вероятности психических расстройств [17].

В то же время, получены значимые ассоциации повышенной вероятности депрессии с подверженностью воздействию окружающего табачного дыма дома или на рабочем месте, в частности, среди некурящих, а также повышенной вероятности стресса у некурящих, подверженных пассивному курению по другим двум городам, и популяции в целом. Это также указывает на роль факторов окружающей среды, включая инфраструктуру по продаже табака, в увеличении вероятности депрессии и стресса. Полученные результаты созвучны с данными зарубежных авторов, показывающих, что подверженность воздействию окружающего табачного дыма среди некурящих связана с депрессивными симптомами и психологическим стрессом некурящих [13, 24]. Курение на рабочем месте запрещено законом и воздействие вторичного дыма на рабочем месте свидетельствует о неблагоприятных условиях окружающей среды, порой с проблемами экологического и социального характера, где также чаще всего бывает сосредоточена реклама табачных изделий в ТП [25, 26].

Выявленные в работе ассоциации повышенного уровня депрессии и тревоги с показателями расстояния и плотности ТП ТИ и ЭСДН показывают, что чем ближе расстояние от места проживания до ТП табака и электронных сигарет, чем больше ТП табака в радиусе 1000 м и ЭСДН и радиусе 1000 и 400 м, тем больше вероятность депрессии среди жителей данной местности. Вероятность тревоги нарастает с близостью нахождения ТП ТИ от места проживания и с увеличением количества ТП табака в радиусе 1 км. Тот факт, что большая плот-

ность розничных ТП ТИ и ЭСДН связана с ухудшением психического здоровья, допускает, что районы с высокой плотностью и близостью ТП ТИ и ЭСДН — это также районы менее благополучные с большим количеством курящих вокруг и в общественных местах, возможно с низким уровнем социальной интеграции и высоким уровнем депривации, что также может оказывать неблагоприятное воздействие на психическое здоровье населения. В недавнем 10-летнем проспективном исследовании показано, что упомянутые социальные и физические факторы среды обитания могут быть связаны с высоким уровнем тревоги, но не депрессии [27]. В то же время, высокая плотность розничных ТП ТИ и ЭСДН может быть симптомом неблагоприятных социальных явлений среды обитания и, более того, определять правила этой среды и быть маркером дальнейшей социальной дезорганизации [16]. Эти вопросы требуют дальнейшего изучения.

Маркетинг ТИ является фактором, определяющим окружающую среду, которая не просто способствует курению среди лиц с психическими расстройствами, но и всячески препятствует отказу от курения среди них. Внутренние документы табачной промышленности показывают, что табачные компании, систематически создавали рыночные сегменты для этих групп: для "улучшения настроения", для "снятия стресса", "беспокойства" или для "обретения самоконтроля", ориентируя людей с лабильной психикой на рекламу, направленную на улучшение настроения и симптомов депрессии [28]. И этот маркетинг, направленный на лиц с психическими расстройствами, лучше всего осуществляется посредством ТП ТИ и ЭСДН. Эти результаты также могут объяснить значимые ассоциации между попытками бросить курить (очевидно неудачными) и высокой вероятностью депрессии, тревоги и стресса. По данным зарубежных коллег, успешный отказ от курения ассоциирован со сниженным уровнем депрессии, тревоги и стресса, как результат улучшенного психического состояния [29]. Но у курильщиков, у которых попытки бросить курить были безуспешны, депрессия встречается чаще, чем у курильщиков, не предпринимавших попытки отказаться от курения, и бывших курящих, у кого эти попытки увенчались успехом [30]. Высокая плотность ТП ТИ и их близость к месту проживания увеличивает доступ к ТИ и подверженность лиц, в т.ч. с психическими расстройствами, рекламе и стимулированию к покупке ТИ. Кроме того, другие неблагоприятные факторы, такие как курящая среда, подверженность пассивному курению дома и на работе, в свою очередь препятствуют успешным попыткам отказаться от курения и способствуют повышенному уровню депрессии, тревоги и стресса.

Достоинства и ограничения. Безусловным достоинством исследования является тот факт, что, во-первых, использованы данные на индивидуальном уровне, что позволило расценивать связи инфраструктуры среды обитания с показателями здоровья конкретных людей, а не населения вообще. Во-вторых, объективно оценивали исследуемые объекты инфраструктуры в конкретных городских территориях, отобранных на основании их участия в исследовании ЭССЕ-РФ3, что предположительно обеспечило репрезентативность выборки в отношении отражения ситуации в городах РФ. Выявленные различия между исследуемыми территориями дают представление о вариативности ситуации в российских городах.

К ограничениям можно отнести тот факт, что, поскольку это одномоментное исследование, невозможно определить причинно-следственную природу связей между плотностью и близостью ТП ТИ и ЭСДН и высокой вероятностью депрессии и тревоги. К ограничениям исследования можно отнести и то, что метод геокодирования, который применялся для измерения расстояния между изучаемыми объектами инфраструктуры и адресами участников ЭССЕ-РФ3, не учитывает наличие искусственных и естественных преград: заборов, закрытых территорий, рвов, реки, расположения объектов на разных этажах зданий и т.п. Кроме того, к ограничениям исследования относится различающееся (хотя и близкое) время проведения исследований по оценке инфраструктуры (2022г), и ЭССЕ-РФ3 (2021г), данные которых сопоставлялись.

Заключение

Полученные результаты указывают на связь близости и плотности объектов инфраструктуры, осуществляющих продажи табачной продукции и ЭСДН с высокой вероятностью депрессии, тревоги и стресса среди населения, проживающего на этих территориях. Не только активное курение, но и подверженность воздействию окружающего табачного дыма, особенно среди некурящих, а также безуспешные попытки бросить курить у курящих могут определить сущность этих связей. Поскольку ТП табачной продукции и ЭСДН часто сами являются источниками и платформой рекламы и продвижения ТИ и ЭСДН, их высокая плотность и близость к месту жительства людей увеличивает физическую доступность этой продукции, подверженность населения рекламе и стимулированию ТИ и электронных сигарет. Это обстоятельство в сочетании с другими неблагоприятными факторами, также поддерживаемыми наличием плотной инфраструктуры табачных магазинов, такими как курящая среда, подверженность воздействию окружающего табачного дыма на работе и до-

ма препятствует успешным попыткам отказаться от курения и способствует повышенному уровню депрессии, тревоги и стресса. Государственная политика по противодействию потреблению табака и иной никотинсодержащей продукции, направлена в т.ч. на снижение физической доступности табачной продукции и ЭСДН. Необходимы более жесткие меры контроля и надзора исполнения законодательных норм в отношении продаж табака

и ЭСДН на местах, а также комплексные меры по совершенствованию инфраструктуры среды обитания в отношении снижения риска психических расстройств, в частности среди особо уязвимых слоев населения.

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

Литература/References

1. Hahad O, Beutel M, Gilan DA, et al. The association of smoking and smoking cessation with prevalent and incident symptoms of depression, anxiety, and sleep disturbance in the general population. *Journal of Affective Disorders*. 2022;313:100-9. doi:10.1016/j.jad.2022.06.083.
2. Obisesan OH, Mirbolouk M, Osei AD, et al. Association Between e-Cigarette Use and Depression in the Behavioral Risk Factor Surveillance System, 2016-2017. *JAMA Netw Open*. 2019;2(12):e1916800. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.16800.
3. Finan LJ, Lipperman-Kreda S, Abadi M, et al. Tobacco outlet density and adolescents' cigarette smoking: a meta-analysis. *Tob Control*. 2019;28(1):27-33. doi:10.1136/tobaccocontrol-2017-054065.
4. Pérez A, Chien LC, Harrell MB, et al. Geospatial Associations Between Tobacco Retail Outlets and Current Use of Cigarettes and e-Cigarettes among Youths in Texas. *J Biom Biostat*. 2017;8(5):375. doi:10.4172/2155-6180.1000375.
5. Robertson L, Cameron C, McGee R, et al. Point-of-sale tobacco promotion and youth smoking: a meta-analysis. *Tob Control*. 2016;25(e2):e83-9. doi:10.1136/tobaccocontrol-2015-052586.
6. Gambaryan MH, Kalinina AM, Popovich MV, et al. The whole truth of Electronic cigarettes: the Russian reality. Part III. Support for legal regulations of Electronic cigarettes. Results from adult population representative survey EPOCHARF. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2020;23(1):23-34. (In Russ.) Гамбарян М.Г., Калинина А.М., Попович М.В. и др. Вся правда об электронных сигаретах: Российская реальность. Часть III. Поддержка законодательного регулирования электронных сигарет населением России. Результаты репрезентативного опроса взрослого населения ЭПОХА-РФ. *Профилактическая медицина*. 2020;23(1):23-34. doi:10.17116/profmed20202301123.
7. Gallaway MS, Henley SJ, Steele CB, et al. Surveillance for Cancers Associated with Tobacco Use — United States, 2010-2014. *MMWR Surveill Summ*. 2018;67(12):1-42. doi:10.15585/mmwr.ss6712a1.
8. White AM. Gender Differences in the Epidemiology of Alcohol Use and Related Harms in the United States. *Alcohol Res*. 2020;40(2):01. doi:10.35946/arcrv40.2.01.
9. Wheeler DC, Boyle J, Barsell DJ, et al. Associations of Alcohol and Tobacco Retail Outlet Rates with Neighborhood Disadvantage. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(3):1134. doi:10.3390/ijerph19031134.
10. Allen L, Williams J, Townsend N, et al. Socioeconomic status and non-communicable disease behavioural risk factors in low-income and lower-middle-income countries: a systematic review. *Lancet Glob Health*. 2017;5(3):e277-89. doi:10.1016/S2214-109X(17)30058-X.
11. Kontseva AV, Shalnova SA, Balanova YuA, et al. Socioeconomic gradients of behavioral risk factors in the Russian population (based on the results of the ESSE-RF study). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14(4):59-67. (In Russ.) Концевая А.В., Шальнова С.А., Баланова Ю.А. и др. Социально-экономические градиенты поведенческих факторов риска в Российской популяции (по результатам исследования ЭССЕ-РФ). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015;14(4):59-67. doi:10.15829/1728-8800-2015-4-59-67.
12. Cook BL, Wayne GF, Kafali EN, et al. Trends in Smoking Among Adults With Mental Illness and Association Between Mental Health Treatment and Smoking Cessation. *JAMA*. 2014;311(2):172-82. doi:10.1001/jama.2013.284985.
13. Zeng YN, Li YM. Secondhand smoke exposure and mental health in adults: a meta-analysis of cross-sectional studies. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2016;51:1339-48. doi:10.1007/s00127-015-1164-5.
14. Antsiferova AA, Kontsevaya AV, Mukaneeva DK, et al. Neighborhood environment: the impact of alcohol and tobacco outlets availability on health of people living in a certain area. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(6):2959. (In Russ.) Анциферова А.А., Концевая А.В., Муканеева Д.К. и др. Neighborhood environment: влияние доступности точек по продаже алкоголя и табака на здоровье людей, проживающих на определенной территории. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(6):2959. doi:10.15829/1728-8800-2021-2959.
15. Gambaryan MG, Kontsevaya AV, Popovich MV, et al. Assessment of the implementation of legislative restrictions on tobacco retailers and point-of-sale tobacco display bans based on a literature review and results from Russian tobacco control policy evaluation survey EPOHA-RF. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2022;25(12):21-31. (In Russ.) Гамбарян М.Г., Концевая А.В., Попович М.В. и др. Оценка реализации законодательных мер по ограничению торговли табачной продукцией и ее демонстрации в пунктах продаж по результатам анализа литературы и репрезентативного опроса ЭПОХА-РФ. *Профилактическая медицина*. 2022;25(12):21-31. doi:10.17116/profmed20222512121.
16. Young-Wolff KC, Henriksen L, Delucchi K, et al. Tobacco retailer proximity and density and nicotine dependence among smokers with serious mental illness. *Am J Public Health*. 2014;104(8):1454-63. doi:10.2105/AJPH.2014.301917.
17. Ganz O, Rimal RN, Cohn AM, et al. Receptivity to Tobacco Advertising among Young Adults with Internalizing Problems: Findings from the Population Assessment of Tobacco and Health Study. *Subst Use Misuse*. 2020;55(4):546-56. doi:10.1080/10826084.2019.1688349.
18. Pasch KE, Thomas JE, North C, et al. Exposure to tobacco retail outlet tobacco marketing and initiation of cigarette and e-cigarette use: Depressive symptoms as a moderator. *Drug Alcohol Depend*. 2023;248:109935. doi:10.1016/j.drugalcdep.2023.109935.

19. Giovenco DP, Spillane TE, Baig SA, et al. Demographic and psychological moderators of the relationship between neighborhood cigarette advertising and current smoking in New York City. *Health Place*. 2020;66:102441. doi:10.1016/j.healthplace.2020.102441.
20. Drapkina OM, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. Epidemiology of Cardiovascular Diseases in Regions of Russian Federation. Third survey (ESSE-RF-3). Rationale and study design. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(5):3246. (In Russ.) Драпкина О.М., Шальнова С.А., Имаева А.Э. и др. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации. Третье исследование (ЭССЕ-РФ-3). Обоснование и дизайн исследования. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(5):3246. doi:10.15829/1728-8800-2022-3246.
21. Kontsevaya AV, Antsiferova AA, Mukaneeva DK, et al. Physical availability and affordability of tobacco and tobacco products in three constituent entities of the Russian Federation. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2023;45(4):38-47. (In Russ.) Концевая А.В., Анциферова А.А., Муканеева Д.К. и др. Анализ физической и ценовой доступности табака и табачной продукции в трех субъектах Российской Федерации. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2023;45(4):38-47. doi:10.17116/medtech20234504138.
22. Popovich MV, Kontsevaya AV, Zinovieva VA, et al. Development and approbation of a tool for assessing municipal infrastructure affecting behavioral risk factors for cardiovascular and other noncommunicable diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(6):3268. (In Russ.) Попович М.В., Концевая А.В., Зиновьева В.А. и др. Разработка и апробирование инструмента оценки муниципальной инфраструктуры, влияющей на поведенческие факторы, риска сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(6):3268. doi:10.15829/1728-8800-2022-3268.
23. Fluharty M, Taylor AE, Grabski M, et al. The Association of Cigarette Smoking With Depression and Anxiety: A Systematic Review. *Nicotine Tob Res*. 2017;19(1):3-13. doi:10.1093/ntr/ntw140.
24. Okekunle AP, Asowata JO, Lee JE, et al. Association of Environmental tobacco smoke exposure with depression among non-smoking adults. *BMC Public Health*. 2021;21:1755. doi:10.1186/s12889-021-11780-y.
25. Lee JG, Sun DL, Schleicher NM, et al. Inequalities in tobacco outlet density by race, ethnicity and socioeconomic status, 2012, USA: results from the ASPIRE Study. *J Epidemiol Community Health*. 2017;71(5):487-92. doi:10.1136/jech-2016-208475.
26. Williams JM, Steinberg ML, Griffiths KG, Cooperman N. Smokers with Behavioral Health Comorbidity Should Be Designated a Tobacco Use Disparity Group. *Am J Public Health*. 2023;113(9):1549-55. doi:10.2105/AJPH.2013.301232.
27. Motoc I, Hoogendijk EO, Timmermans EJ, et al. Social and physical neighbourhood characteristics and 10-year incidence of depression and anxiety in older adults: results from the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *Soc Sci Med*. 2023;327:115963. doi:10.1016/j.socscimed.2023.115963.
28. Lasser K, Boyd JW, Woolhandler S, et al. Smoking and Mental Illness: A Population-Based Prevalence Study. *JAMA*. 2000;284(20):2606-10. doi:10.1001/jama.284.20.2606.
29. Taylor G, McNeill A, Girling A, et al. Change in mental health after smoking cessation: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2014;348:g1151. doi:10.1136/bmj.g1151.
30. McClave AK, Dube SR, Strine TW, et al. Associations between smoking cessation and anxiety and depression among U.S. adults. *Addict Behav*. 2009;34(6-7):491-7. doi:10.1016/j.addbeh.2009.01.005.

Генетические аспекты низких значений холестерина липопротеинов низкой плотности

Мешков А. Н.¹, Ершова А. И.¹, Киселева А. В.¹, Михайлина В. И.¹, Сметнев С. А.¹,
Сопленкова А. Г.¹, Куценко В. А.^{1,2}, Сотникова Е. А.¹, Вяткин Ю. В.^{1,2}, Жарикова А. А.^{1,2},
Зайченко М.³, Раменский В. Е.^{1,2}, Скирко О. П.¹, Покровская М. С.¹, Литинская О. А.¹,
Шальнова С. А.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; ³ФГАОВ ВО "Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)". Московская область, Долгопрудный, Россия

Цель. Изучение генетических причин низких значений холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) у российских пациентов.

Материал и методы. В исследование были включены участники ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации): лица с уровнем ХС ЛНП <5-го перцентиля с учетом пола и возраста (n=52), у которых проводилось таргетное секвенирование белок-кодирующих участков 6 генов (APOB, PCSK9, MTP, ANGPTL3, SAR1B, APOC3) и определение значения шкалы генетического риска (ШГР) гиперхолестеринемии; а также репрезентативная выборка населения Ивановской области (ЭССЕ-Иваново, n=1667), для которой определялись только значения ШГР. Генетическое тестирование было проведено с помощью секвенирования следующего поколения.

Результаты. У 10 (19,2%) из 52 участников с низким уровнем ХС ЛНП выявлены редкие варианты, потенциально связанные с гипо-холестеринемией: 8 — приводящие к появлению преждевременных стоп-кодонов в гене APOB, 1 — приводящий к преждевременному стоп-кодону в гене APOC3 и 1 миссенс вариант в гене PCSK9. Из 10 выявленных вариантов 6 описаны нами впервые. Значение ШГР в группе лиц с низким уровнем ХС ЛНП (0,27±0,25) было достоверно ниже, чем в популяционной выборке ЭССЕ-Иваново (0,43±0,27) (p=4,7×10⁻⁰⁶).

Заключение. Генетические причины объясняют наличие низкого уровня ХС ЛНП (<5-го перцентиля) у 32,7% пациентов, из них

у 13,5% выявлены только моногенные варианты, у 5,7% наблюдается сочетание моногенной и полигенной гипо-холестеринемии и у 13,5% имеется только полигенная гипо-холестеринемия.

Ключевые слова: APOB, APOC3, PCSK9, гипо-холестеринемия, холестерин липопротеинов низкой плотности, шкала генетического риска.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 02/11-2023

Рецензия получена 07/11-2023

Принята к публикации 15/11-2023



Для цитирования: Мешков А. Н., Ершова А. И., Киселева А. В., Михайлина В. И., Сметнев С. А., Сопленкова А. Г., Куценко В. А., Сотникова Е. А., Вяткин Ю. В., Жарикова А. А., Зайченко М., Раменский В. Е., Скирко О. П., Покровская М. С., Литинская О. А., Шальнова С. А., Драпкина О. М. Генетические аспекты низких значений холестерина липопротеинов низкой плотности. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(12):3846. doi:10.15829/1728-8800-2023-3846. EDN HCJJC

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: sanyutabe@gmail.com

[Мешков А. Н. — д.м.н., руководитель Института персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0001-5989-6233, Ершова А. И. — д.м.н., руководитель лаборатории клиномики, зам. директора по фундаментальной науке, ORCID: 0000-0001-7989-0760, Киселева А. В.* — к.б.н., в.н.с., руководитель лаборатории молекулярной генетики Института персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0003-4765-8021, Михайлина В. И. — м.н.с. отдела персонализированной диагностики, терапии и профилактики атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний Института персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0002-5375-7328, Сметнев С. А. — лаборант-исследователь лаборатории молекулярной генетики Института персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0002-8493-4761, Сопленкова А. Г. — лаборант лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-0703-146X, Куценко В. А. — с.н.с. лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний; аспирант кафедры теории вероятностей отделения математики механико-математического факультета, 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. — с.н.с. лаборатории геномной и медицинской биоинформатики Института персонализированной терапии и профилактики, программист Института 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 факультета биоинженерии и биоинформатики факультета биоинженерии и биоинформатики, ORCID: 0000-0003-0723-0493, Зайченко М. — аспирант, ORCID: 0000-0002-2798-9811, Раменский В. Е. — д.ф.-м.н., в.н.с., руководитель лаборатории геномной и медицинской биоинформатики Института персонализированной терапии и профилактики, доцент Института перспективных исследований проблем искусственного интеллекта и интеллектуальных систем, в.н.с. факультета 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, Покровская М. С. — к.б.н., в.н.с., руководитель лаборатории "Банк биологического материала" Института персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0001-6985-7131, Литинская О. А. — к.м.н., зав. клинико-диагностической лабораторией, врач клинической лабораторной диагностики высшей категории, ORCID: 0000-0002-0003-2681, Шальнова С. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2087-6483, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Genetic aspects of decreased low-density lipoprotein cholesterol values

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

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

Aim. To study genetic causes of decreased low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in Russian patients.

Material and methods. The study included the following Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation (ESSE-RF) participants: individuals with LDL-C <5th percentile, taking into account sex and age (n=52), who underwent targeted sequencing of protein-coding regions of 6 genes (*APOB*, *PCSK9*, *MTTP*, *ANGPTL3*, *SAR1B*, *APOC3*) and determination of the genetic risk score (GRS) for hypercholesterolemia; and a representative sample of the Ivanovo region population (ESSE-Ivanovo, n=1667), for which only GRS was determined. Genetic testing was performed using next generation sequencing.

Results. In 10 (19,2%) of 52 participants with decreased LDL-C levels, the following rare variants potentially associated with hypocholesterolemia were identified: 8 — leading to a premature termination codon in the *APOB* gene, 1 — leading to a premature termination codon in the *APOC3* gene and 1 missense variant in the *PCSK9* gene. Of the 10 identified variants, 6 are described by us for the first time. GRS in the LDL-C group ($0,27 \pm 0,25$) was significantly lower than in the ESSE-Ivanovo population sample ($0,43 \pm 0,27$) ($p=4,7 \times 10^{-06}$).

Conclusion. Genetic reasons explain decreased LDL-C levels (<5th percentile) in 32,7% of patients, of which only monogenic variants were identified in 13,5%, a combination of monogenic and polygenic hypocholesterolemia — in 5,7%, and polygenic hypocholesterolemia — in 13,5%.

Keywords: *APOB*, *APOC3*, *PCSK9*, hypocholesterolemia, low-density lipoprotein cholesterol, genetic risk score.

Relationships and Activities: none.

Meshkov A. N. ORCID: 0000-0001-5989-6233, Ershova A. I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Kiseleva A. V.* ORCID: 0000-0003-4765-8021, Mikhailina V. I. ORCID: 0000-0002-5375-7328, Smetnev S. A. ORCID: 0000-0002-8493-4761, 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, Zaichenoka M. ORCID: 0000-0002-2798-9811, Ramensky V. E. ORCID: 0000-0001-7867-9509, Skirko O. P. ORCID: 0000-0003-3755-0279, Pokrovskaya M. S. ORCID: 0000-0001-6985-7131, Litinskaya O. A. ORCID: 0000-0002-0003-2681, Shalnova S. A. ORCID: 0000-0003-2087-6483, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: sanyutabe@gmail.com

Received: 02/11-2023

Revision Received: 07/11-2023

Accepted: 15/11-2023

For citation: Meshkov A. N., Ershova A. I., Kiseleva A. V., Mikhailina V. I., Smetnev S. A., Soplenkova A. G., Kutsenko V. A., Sotnikova E. A., Vyatkin Yu. V., Zharikova A. A., Zaichenoka M., Ramensky V. E., Skirko O. P., Pokrovskaya M. S., Litinskaya O. A., Shalnova S. A., Drapkina O. M. Genetic aspects of decreased low-density lipoprotein cholesterol values. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(12):3846. doi:10.15829/1728-8800-2023-3846. EDN HCJJCY

ВНП — вариант нуклеотидной последовательности, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, ШГР — шкала генетического риска, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Первичная гипохолестеринемия может быть вызвана мутациями в генах *MTTP*, *APOB*, *PCSK9*, *ANGPTL3*, *SAR1B*, *APOC3* или связана с низкими значениями полигенной шкалы генетического риска гиперхолестеринемии.

Что добавляют результаты исследования?

- Выявлено 6 новых вариантов в гене *APOB*, связанных с первичной гипохолестеринемией. Показано, что генетические причины объясняют наличие низкого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (<5-го перцентиля) у 32,7% пациентов, из них у 13,5% выявлены только моногенные варианты нуклеотидной последовательности, у 5,7% наблюдается сочетание моногенной и полигенной гипохолестеринемии и у 13,5% имеется только полигенная гипохолестеринемия.

Key messages

What is already known about the subject?

- Primary hypocholesterolemia can be caused by mutations in the *MTTP*, *APOB*, *PCSK9*, *ANGPTL3*, *SAR1B*, *APOC3* genes or associated with low values of polygenic genetic risk score for hypercholesterolemia.

What might this study add?

- Six new variants in the *APOB* gene associated with primary hypocholesterolemia were identified. Genetic causes explain decreased levels of low-density lipoprotein cholesterol (<5th percentile) in 32,7% of patients, of which only monogenic variants were identified in 13,5%, a combination of monogenic and polygenic hypocholesterolemia — in 5,7%, and polygenic hypocholesterolemia — in 13,5%.

Введение

Первичная гипохолестеринемия (уровень холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) в популяции <5-го перцентиля с учетом пола и возраста) может быть вызвана мутациями в генах *MTTP* (абеталипопротеинемия), *APOB* (гипобеталипопротеинемия), *PCSK9* (дефицит пропротеин-конвертазы 9 типа), *ANGPTL3* (комбинированная гиполипидемия) или *SAR1B* (chylomicron retention disease, болезнь задержки хиломикроннов или болезнь Андерсона) или может быть связана с низкими значениями полигенной шкалы генетического риска (ШГР) гиперхолестеринемии [1, 2]. Варианты с потерей функции в гене *APOC3* наряду с низким уровнем триглицеридов (ТГ) также могут сочетаться с более низкими значениями ХС ЛНП [3].

Клинически первичную моногенную гипохолестеринемия можно разделить на две группы. Первую вызывают мутации в генах *APOB*, *SAR1B* и *MTTP*, которые приводят к потере функции соответствующих белков и нарушают сборку и секрецию хиломикроннов и липопротеинов очень низкой плотности энтероцитами и гепатоцитами, при этом происходит накопление в этих клетках липидов, приводящее к снижению других функций клеток [4]. Напротив, мутации, связанные с потерей функции белка в генах *PCSK9*, *ANGPTL3* и *APOC3*, вызывают ускорение катаболизма липопротеинов, что также приводит к гипохолестеринемии, однако при этом нарушений функции энтероцитов и гепатоцитов не происходит [5]. Важно отметить, что миссенс-варианты в генах *APOB* и *PCSK9*, приводящие к изменению взаимодействия соответствующих белков с рецептором ЛНП, напротив, вызывают стойкое повышение уровня ХС ЛНП [1].

От трети до половины случаев первичной гипохолестеринемии имеют полигенную природу развития [2, 6]. Пациенты с первичной гипохолестеринемией имеют более низкий риск ишемической болезни сердца (ИБС), однако он сочетается с большей частотой жировой болезни печени [7]. Наиболее частой причиной моногенной гипохолестеринемии являются гетерозиготные варианты нуклеотидной последовательности (ВНП) в гене *APOB*. ВНП в остальных генах встречаются существенно реже [2]. Среди российских пациентов описаны только единичные случаи генетически детерминированной гипохолестеринемии [8, 9].

В работе приведены результаты генетического обследования 52 пациентов с гипохолестеринемией.

Материал и методы

Выборка

В исследование были включены участники исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации) [10]: лица с уровнем ХС ЛНП <5-го перцентиля с учетом пола

и возраста ($n=52$), у которых проводилось таргетное секвенирование белок-кодирующих участков 6 генов (*APOB*, *PCSK9*, *MTTP*, *ANGPTL3*, *SAR1B* и *APOC3*) и определение значения ШГР гиперхолестеринемии; а также репрезентативная выборка населения Ивановской области из исследования ЭССЕ-Иваново ($n=1667$) [8, 11], у которых определялись только значения ШГР гиперхолестеринемии. Значение 5-го перцентиля ХС ЛНП было получено на основании распределения показателей липидного спектра у мужчин и женщин трудоспособного возраста в Российской Федерации, полученного в исследовании ЭССЕ-РФ за 2012-2014 гг [8, 12]. В рамках исследования ЭССЕ-РФ осуществляли забор крови и получение сыворотки, а также собирали информацию о наличии у участников основных групп заболеваний (в т.ч. "заболевания печени" и "онкологические заболевания") в формате заполнения опросника [10]. Сбор и хранение биоматериала осуществляли по регламенту биобанкирования в Биобанке ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России (г. Москва) [13, 14]. Всем участникам исследования было проведено определение уровня ХС ЛНП в сертифицированной лаборатории с помощью автоматического биохимического анализатора крови ARCHITECT c8000 и диагностических наборов (Abbott, США).

Исследование было одобрено Независимым Этическим Комитетом ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России. От всех участников исследования было получено информированное согласие на их участие.

Секвенирование следующего поколения

Для всех участников исследования было проведено секвенирование следующего поколения (NGS, next-generation sequencing) с помощью таргетной панели, включающей 57 вариантов из ШГР гиперхолестеринемии [15], дополнительно для 52 участников с уровнем ХС ЛНП <5-го перцентиля проводилось секвенирование белок-кодирующих участков генов *APOB*, *PCSK9*, *MTTP*, *ANGPTL3*, *SAR1B* и *APOC3*.

Дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) выделяли из цельной крови с помощью набора QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Германия). Библиотеки для секвенирования были приготовлены с использованием набора SeqCap EZ Prime Choice Library (Roche, Швейцария). Секвенирование было проведено на приборе NextSeq 550 (Illumina, США) с получением парноконцевых чтений длиной 150 пар нуклеотидов. Все этапы секвенирования были проведены в соответствии с протоколами производителей.

Биоинформатический анализ

Полученные прочтения были выровнены на референсный геном GRCh38. Для обработки данных и оценки контроля качества использовался специально разработанный пайплайн [8] на базе GATK 3.8 [16]. Для полученных данных были проведены контроль качества, оценка родства и анализ генетической структуры изучаемой популяции на основе индивидуальных генотипов с помощью метода главных компонент (principal component analysis, PCA). ШГР [14] вычислена для генотипов каждого образца при помощи суммирования эффектов каждого ВНП из оригинального исследования с учетом количества копий аллеля.

Статистический анализ. Для статистического анализа использован язык R v. 4.2.2¹. Сравнение значений ШГР

¹ 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>. (31 October 2023).

Таблица 1

Показатели липидного спектра у пациентов с гипохолестеринемией в подгруппах

Пациенты с гипохолестеринемией	Заболевания печени, n (%)	Онкологические заболевания, n (%)	Общий ХС (ммоль/л)	ХС ЛВП (ммоль/л)	ХС неЛВП (ммоль/л)	ХС ЛНП (ммоль/л)	ТГ (ммоль/л)
Все пациенты (n=52)	22 (42,3)	2 (3,8)	2,91±0,75	1,35±0,46	1,56±0,47	1,03±0,25	0,73±0,3
Подгруппа 1 (моногенные + ШГР <10 перцентиля) (n=3)	0	1 (33)	2,02±0,87 ¹	1,03±0,41 ¹	0,99±0,46 ¹	0,73±0,4	0,46±0,16 ³
Подгруппа 2 (моногенные) (n=7)	1 (14,3)	0	3,56±1,35	1,8±0,74 ²	1,57±0,7	1,17±0,43	0,59±0,2 ²
Подгруппа 3 (ШГР <10 перцентиля) (n=7)	4 (57,1)	0	3,02±0,4	1,49±0,3	1,53±0,29	1,02±0,1	0,8±0,33
Подгруппа 4 (ШГР >10 перцентиля) (n=35)	17 (48,6)	1 (2,9)	2,83±0,53	1,26±0,36	1,54±0,49	1,02±0,19	0,76±0,32 ⁴

Примечание: ¹ — $p < 0,05$ при сравнении подгрупп 1 и 2, ² — $p < 0,05$ при сравнении подгрупп 2 и 4, ³ — $p < 0,05$ при сравнении подгрупп 1 и 3, ⁴ — $p < 0,05$ при сравнении подгрупп 1 и 4, в остальных группах сравнения различия были недостоверны. ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, ХС ЛВП — ХС липопротеинов высокой плотности, ХС неЛВП — ХС, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — ХС липопротеинов низкой плотности, ШГР — шкала генетического риска.

Таблица 2

Варианты в генах *APOB*, *APOC3* и *PCSK9*, выявленные у 10 участников с низким уровнем ХС ЛНП

Номер пациента	Значение ШГР	Ген (ВНП)	Геномная координата (GRCh38)	Кодирующая последовательность*	Аминокислотная последовательность**
1	-0,039	<i>APOB</i> (rs776467440)	chr2:21010399_G/A	c.6469C>T	p.Gln2157Ter
2	0,163	<i>PCSK9</i> (rs11591147)	chr1:55039974_G/T	c.137G>T	p.Arg46Leu
3	0,305	<i>APOB</i>	chr2:21234967_GA/G	c.4772del	p.Phe1591SerfsTer19
4	0,072	<i>APOB</i>	chr2:21260870_AC/A	c.496del	p.Val166PhefsTer66
5	-0,1	<i>APOB</i>	chr2:21042389_G/C	c.209C>G	p.Ser70Ter
6	0,245	<i>APOB</i>	chr2:21032441_21032447del	c.1262_1268del	p.Pro421HisfsTer23
7	0,274	<i>APOB</i>	chr2:21004271_G/A	c.12085C>T	p.Gln4029Ter
8	0,252	<i>APOB</i>	chr2:21006681_21006685dup	c.10183_10187dup	p.Thr3397Ter
9	0,602	<i>APOC3</i> (rs76353203)	chr11:116830637_C/T	c.55C>T	p.Arg19Ter
10	0,928	<i>APOB</i>	chr2:21232683_G/A	c.7057C>T	p.Gln2353Ter

Примечание: * — для *APOB* ENST00000233242.5, для *PCSK9* ENST00000302118.5, для *APOC3* ENST00000227667.8, ** — для *APOB* ENSP00000233242.1, для *PCSK9* ENSP00000303208.5, для *APOC3* ENSP00000227667.2. ВНП — вариант нуклеотидной последовательности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ШГР — шкала генетического риска.

в группе с низким уровнем ХС ЛНП и в популяционной выборке ЭССЕ-Иваново проведено с помощью критерия Манна-Уитни. Уровень статистической значимости принят равным 0,05.

Результаты

На основании анализа показателей пола, возраста и уровня ХС ЛНП и отсутствия указаний на прием гиполипидемической терапии из участников исследования ЭССЕ-РФ в данное исследование было отобрано 52 человека с уровнем ХС ЛНП <5-го перцентиля его распределения. Медиана возраста — 36 лет (30; 47), доля мужчин — 53,8%. Показатели липидного спектра, частота заболеваний печени и онкологических заболеваний по данным опроса представлены в таблице 1. У 10 (19,2%) из 52 участников были выявлены редкие ВНП, потенциально связанные с гипохолестеринемией: 8 ВНП, приводящих к появлению преждевременных стоп-кодонов в гене *APOB*, 1 ВНП, приводящий к преждевременному стоп-кодону в гене *APOC3* и 1 мис-

сенс ВНП в гене *PCSK9* (таблица 2). Из 10 выявленных вариантов 6 описаны нами впервые.

При сравнении значений ШГР в группе с низким уровнем ХС ЛНП (0,27±0,25) и в популяционной выборке ЭССЕ-Иваново (0,43±0,27) (рисунок 1) были получены статистически значимые различия ($p = 4,7 \times 10^{-06}$). При этом значения ШГР у участников с низким уровнем ХС ЛНП и наличием редкого ВНП (n=10) (0,27±0,30) достоверно не отличались от значений ШГР в популяционной выборке ЭССЕ-Иваново (0,43±0,27) ($p = 0,067$), в то же время значения ШГР у группы лиц с низким уровнем ХС ЛНП и отсутствием редкого ВНП (n=42) (0,27±0,25) имели достоверные различия с популяционной выборкой ЭССЕ-Иваново ($p = 0,001$). Кроме того, в выборке с низким ХС ЛНП у 10 (19,2%) из 52 человек значение ШГР было ≤ значения 10 перцентиля (0,103) ШГР в популяционной выборке ЭССЕ-Иваново (из них у 3 пациентов значение ШГР <10-го перцентиля сочеталось с редким ВНП в гене *APOB*). Таким образом, низкие значения

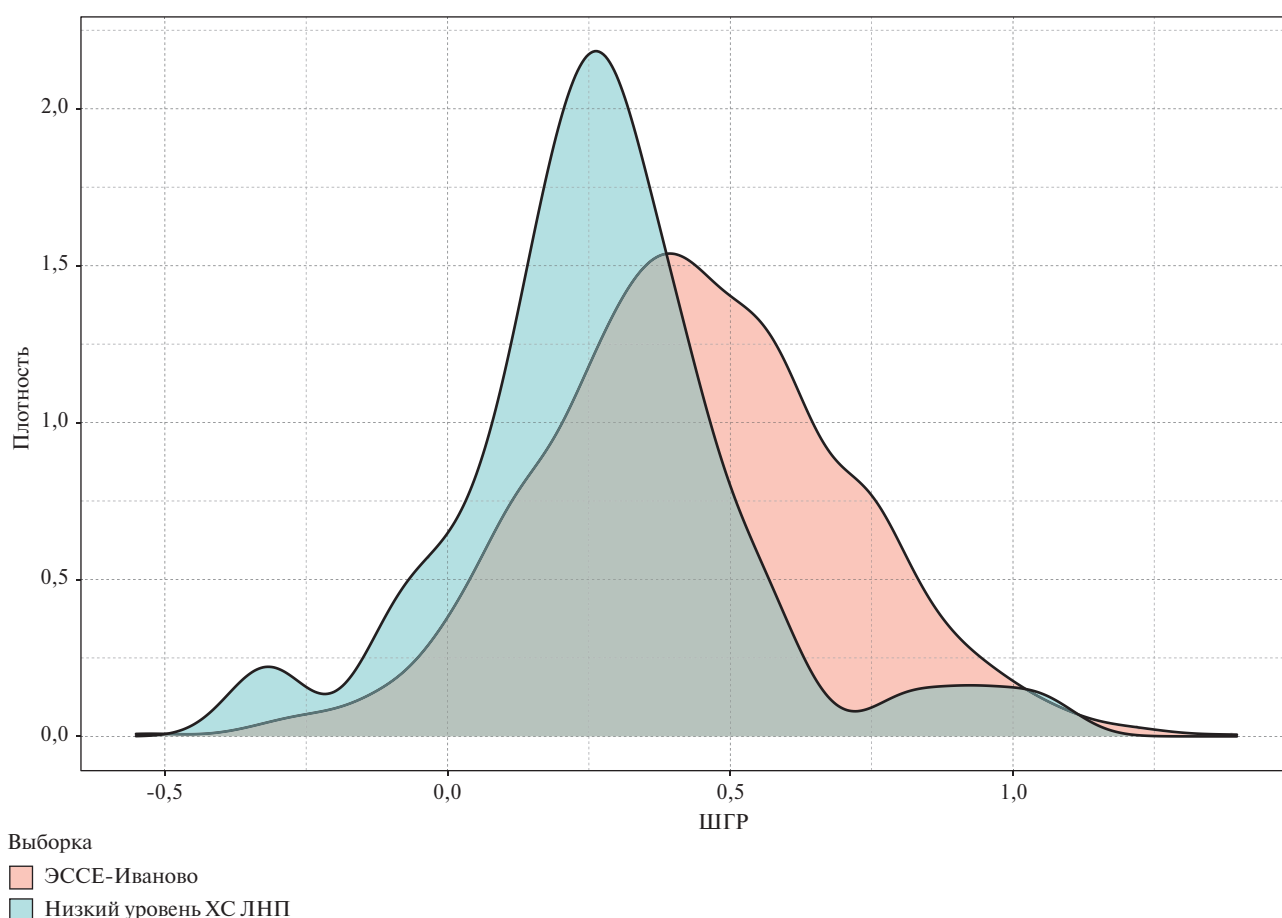


Рис. 1 Распределение значений ШГР в группе с низким уровнем ХС ЛНП и в популяционной выборке ЭССЕ-Иваново. Примечание: ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ШГР — шкала генетического риска.

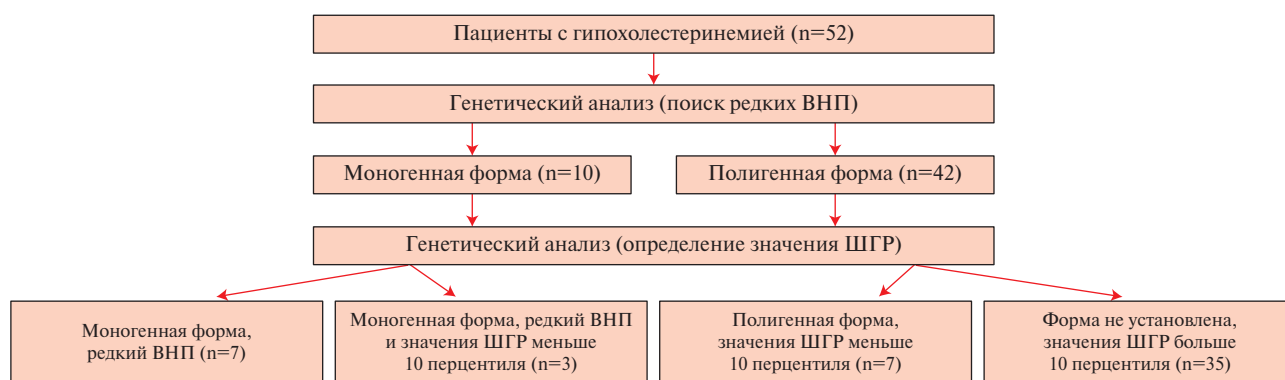


Рис. 2 Генетическое тестирование в группе с низким уровнем ХС ЛНП.

Примечание: ВНП — вариант нуклеотидной последовательности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ШГР — шкала генетического риска.

ХС ЛНП могут быть объяснены генетическими причинами (наличие редкого ВНП и/или значения ШГР $\leq$ значения 10 перцентиля для популяции) у 17 (32,7%) участников (рисунок 2). Уровни показателей липидного спектра были минимальными в подгруппе лиц с сочетанием моногенного ВНП и значения ШНР < 10 перцентиля. Достоверных различий по частоте заболеваний печени между подгруппами не выявлено (таблица 1).

Обсуждение

ХС является важным компонентом клеточных мембран; кроме того, он необходим для выработки витамина D, продукции различных стероидных гормонов и синтеза желчных кислот. Состояния, приводящие к нарушению синтеза ХС, критичны для организма человека. В то же время необходимо разделять два показателя — низкий уровень ХС в клетках и низкий уровень ХС в крови. Именно

низкий уровень в клетках сопряжен с нарушением вышеуказанных функций [17]. При этом даже у пациентов с гомозиготной формой семейной гиперхолестеринемии, у которых не функционируют рецепторы к ЛНП и отмечается относительно низкий внутриклеточный уровень ХС, не наблюдается никаких структурных, неврологических, эндокринологических и других проблем, за счет внутриклеточного синтеза ХС [18].

Показано, что уровень ХС ЛНП в крови $\geq 0,32$ ммоль/л обеспечивает нормальное функционирование клеток с потенциально высокой потребностью в ХС [19].

Низкий уровень ХС ЛНП крови может быть вызван: соблюдением строгой вегетарианской диеты, наличием тяжелых заболеваний печени, приводящих к снижению ее функции, патологией пищеварительного тракта, гипертиреозом, онкологическими заболеваниями, приемом гиполипидемической терапии и генетическими причинами [20].

В настоящем исследовании изучены генетические причины гипохолестеринемии у 52 российских пациентов (средний уровень ХС ЛНП — 1,03 ммоль/л) с помощью метода NGS. У 32,7% пациентов гипохолестеринемия может быть объяснена генетическими причинами: наиболее частыми причинами были редкие гетерозиготные ВНП, приводящие к появлению преждевременных стоп-кодонов в гене *APOB* (*tvAPOB*) и полигенная гипохолестеринемия со значениями ШГР < 10 -го перцентиля, что сочетается с полученными ранее в других исследованиях результатах. В работе Rimbert A, et al. (2021) редкие *tvAPOB* варианты и значения ШГР < 10 -го перцентиля также были основными причинами гипохолестеринемии у французских пациентов, однако они встречались суммарно в 2 раза чаще чем в нашей группе пациентов: 70 vs 32,7%, что, возможно, связано с популяционными различиями [2]. Редкие *tvAPOB* варианты ассоциированы с более низкими уровнями ХС ЛНП и ТГ и обладают протективным эффектом в отношении развития ИБС. В работе Peloso GA, et al. (2019) при анализе 12 исследований типа "случай-контроль" (> 57 тыс. участников) было показано, что гетерозиготные носители *tvAPOB* встречались с частотой 0,038% среди пациентов с ИБС и в 0,092% среди пациентов контрольной группы. Наличие *tvAPOB* было связано со снижением уровня ХС ЛНП на 43 мг/дл ($p = 2 \times 10^{-7}$), снижением на 30% уровня ТГ ($p = 5 \times 10^{-4}$) и снижением риска наличия ИБС на 72% (отношение шансов = 0,28; 95% доверительный интервал: 0,12–0,64; $p = 0,002$) [7]. При этом у таких пациентов часто отмечается жировой гепатоз и повышение уровня аланинаминотрансферазы [2].

Полигенная гипохолестеринемия также обладает протективным эффектом в отношении развития ИБС. В исследовании Ripatti P, et al. было

показано, что у лиц со значением ШГР гиперхолестеринемии < 10 -го перцентиля риск наличия ИБС снижался на 26% (отношение шансов = 0,74; 95% доверительный интервал: 0,7–0,79; $p < 0,01$) [21].

В настоящем исследовании у лиц с низким уровнем ХС ЛНП достоверно более низкие значения общего ХС, ТГ и ХС, не входящего в состав липопротеинов высокой плотности, имела только подгруппа лиц с наличием редкого *tvAPOB* варианта в сочетании со значениями ШГР гиперхолестеринемии < 10 перцентиля, у которых, по-видимому, и риск ИБС будет минимальный.

Не были выявлены пациенты с наличием гомозиготных или компаунд-гетерозиготных носителей мутаций в генах *MTTP*, *APOB* и *SAR1B* что, однако, было ожидаемым. Во-первых, данные состояния встречаются крайне редко и их относят к орфанным заболеваниям. Во-вторых, у таких пациентов заболевание проявляется уже в раннем детском возрасте, у них практически полностью отсутствуют хиломикроны и липопротеины очень низкой плотности, что приводит к дефициту жирорастворимых витаминов, к выраженной неврологической и гематологической патологии и к значительному снижению продолжительности жизни [22]. Таким образом, выявление таких пациентов в рамках эпидемиологического исследования среди взрослого населения, крайне маловероятно.

Подробно не были изучены вторичные причины низкого уровня ХС ЛНП у участников настоящего исследования. При анализе данных опроса участников исследования о наличии у них заболеваний, было показано, что онкологические заболевания отмечались редко — у 3,8%, заболевания печени встречались значительно чаще — у 42,3% лиц, однако какая доля из этих лиц имела тяжелые заболевания печени, выяснить не удалось. Жировой гепатоз является частым осложнением как моногенных, так и полигенных форм гипохолестеринемии, однако в данном исследовании этот аспект не изучался, что является ограничением исследования.

Заключение

Показано, что у лиц трудоспособного возраста генетические причины объясняют наличие низкого уровня ХС ЛНП (< 5 -го перцентиля) у 32,7%, из них у 13,5% выявлены только моногенные ВНП, у 5,7% наблюдается сочетание моногенной и полигенной гипохолестеринемии и у 13,5% имеется только полигенная гипохолестеринемия. Рекомендуется проведение генетического тестирования для дифференциальной диагностики гипохолестеринемии всем пациентам с уровнем ХС ЛНП < 5 -го перцентиля.

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

Литература/References

1. Hegele RA, Borén J, Ginsberg HN, et al. Rare dyslipidaemias, from phenotype to genotype to management: A European Atherosclerosis Society task force consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(1):50-67. doi:10.1016/S2213-8587(19)30264-5.
2. Rimbert A, Vanhoye X, Coulibaly D, et al. Phenotypic differences between polygenic and monogenic hypobetalipoproteinemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021;41(1):e63-71. doi:10.1161/ATVBAHA.120.315491.
3. Crosby J, Peloso GM, Auer PL, et al. Loss-of-function mutations in APOC3, triglycerides, and coronary disease. *N Engl J Med.* 2014;371(1):22-31. doi:10.1056/NEJMoa1307095.
4. Bredefeld C, Hussain MM, Aversa M, et al. Guidance for the diagnosis and treatment of hypolipidemia disorders. *J Clin Lipidol.* 2022;16(6):797-812. doi:10.1016/j.jacl.2022.08.009.
5. Iskandar SE., Bowers AA. mRNA display reaches for the clinic with new PCSK9 inhibitor. *ACS Med Chem Lett.* 2022;13(9):1379-83. doi:10.1021/acsmchemlett.2c00319.
6. Blanco-Vaca F, Martin-Campos JM, Beteta-Vicente Á, et al. Molecular analysis of APOB, SAR1B, ANGPTL3, and MTTP in patients with primary hypocholesterolemia in a clinical laboratory setting: Evidence supporting polygenicity in mutation-negative patients. *Atherosclerosis.* 2019;283:52-60. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.01.036.
7. Peloso GM, Nomura A, Khera AV, et al. Rare protein-truncating variants in apo B, lower low-density lipoprotein cholesterol, and protection against coronary heart disease. *Circ Genom Precis Med.* 2019;12(5):e002376. doi:10.1161/CIRCGEN.118.002376.
8. 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.
9. Yershova AI, Shcherbakova NV, Suvorova AA, et al. Differential diagnosis of hereditary syndrome of hypocholesterolemia by using exomic sequencing. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2014;10(5):509-12. (In Russ.) Ершова А. И., Щербакова Н. В., Суворова А. А. и др. Дифференциальная диагностика наследственного синдрома гипохолеsterинемии с применением экзомного секвенирования. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014;10(5):509-12. doi:10.20996/1819-6446-2014-10-5-509-512.
10. 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):25-34. (In Russ.) Бойцов С. А., Чазов Е. И., Шляхто Е. В. и др. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. Профилактическая медицина. 2013;16(6):25-34.
11. 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.
12. Meshkov AN, Ershova AI, Deev AD, et al. Distribution of lipid profile values in economically active men and women in Russian Federation: results of the ESSE-RF study for the years 2012-2014. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2017;16(4):62-7. (In Russ.) Мешков А. Н., Ершова А. И., Деев А. Д. и др. Распределение показателей липидного спектра у мужчин и женщин трудоспособного возраста в Российской Федерации: результаты исследования ЭССЕ-РФ за 2012-2014 гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(4):62-7. doi:10.15829/1728-8800-2017-4-62-67.
13. Pokrovskaya MS, Borisova AL, Metelskaya VA, et al. Role of biobanking in managing large-scale epidemiological studies. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(5):2958. (In Russ.) Покровская М. С., Борисова А. Л., Метельская В. А. и др. Роль биобанкирования в организации крупномасштабных эпидемиологических исследований. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):2958. doi:10.15829/1728-8800-2021-2958.
14. 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.
15. Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S, et al. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nat Genet.* 2013;45(11):1274-83. doi:10.1038/ng.2797.
16. Van der Auwera, Geraldine A, O'Connor B. Genomics in the cloud: using Docker, GATK, and WDL in Terra. *O'Reilly Media.* 2020. ISBN 9781491975190.
17. Parente M, Tonini C, Segatto M, Pallottini V. Regulation of cholesterol metabolism: New players for an old physiological process. *J Cell Biochem.* 2023;124(10):1449-65. doi:10.1002/jcb.30477.
18. Bruckert E. Recommendations for the management of patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: overview of a new European Atherosclerosis Society consensus statement. *Atheroscler Suppl.* 2014;15(2):26-32. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.07.004.
19. Olsson AG, Angelin B, Assmann G, et al. Can LDL cholesterol be too low? Possible risks of extremely low levels. *J Intern Med.* 2017;281(6):534-53. doi:10.1111/joim.12614.
20. Masana L, Girona J, Ibarretxe D, et al. Clinical and pathophysiological evidence supporting the safety of extremely low LDL levels-The zero-LDL hypothesis. *J Clin Lipidol.* 2018;12(2):292-9.e3. doi:10.1016/j.jacl.2017.12.018.
21. Ripatti P, Rämö JT, Mars NJ, et al. Polygenic Hyperlipidemias and Coronary Artery Disease Risk. *Circ Genom Precis Med.* 2020;13(2):e002725. doi:10.1161/CIRCGEN.119.002725.
22. Takahashi M, Okazaki H, Ohashi K, et al. Current Diagnosis and Management of Abetalipoproteinemia. *J Atheroscler Thromb.* 2021;28(10):1009-19. doi:10.5551/jat.RV17056.

Валидация шкал генетического риска развития артериальной гипертензии на популяции региона Центральной России

Лимонова А.С.¹, Ершова А.И.¹, Киселева А.В.¹, Куценко В.А.^{1,2}, Раменский В.Е.^{1,2}, Вяткин Ю.В.^{1,3}, Сотникова Е.А.¹, Жарикова А.А.^{1,2}, Зайченко М.⁴, 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; ³ФГБОУ ВО "Новосибирский национальный исследовательский государственный университет". Новосибирск; ⁴ФГАОУ ВО "Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)". Московская область, Долгопрудный, Россия

Цель. Провести валидацию и оценить точность 4 шкал генетического риска (ШГР) артериальной гипертензии (АГ), созданных ранее на европейских выборках, на популяционной выборке населения Ивановской области.

Материал и методы. Для генетического анализа было использовано секвенирование следующего поколения с использованием таргетной панели на выборке региона Центральной России (n=1682) на основе коллекции биобанка. Для валидации отобрано четыре ШГР, ассоциированных с АГ, ранее разработанных для европейской популяции. В качестве метрик качества для моделей регрессии использованы коэффициент детерминации и площадь под ROC-кривой. Проведена дополнительная валидация с включением всех вариантов нуклеотидной последовательности, независимо от уровня их неравновесного сцепления. Составлена объединенная ШГР на основе коэффициентов из отдельных ШГР методом C+T (clumping + thresholding).

Результаты. В рамках исследования было продемонстрировано, что предсказательная способность ранее разработанных ШГР при использовании для популяции региона Центральной России ниже, чем в оригинальных исследованиях, доля объясненной дисперсии составила 0,5-0,8%. Наилучшую предсказательную способность (доля объясненной дисперсии — 2,5%) продемонстрировало применение ранее разработанной ШГР (Evangelou E, et al., 2018), включающей наибольшее количество вариантов нуклеотидной последовательности (n=852).

Заключение. ШГР АГ, разработанные на европейских выборках, не рекомендуется использовать у представителей российской по-

пуляции без предварительной валидации. Для создания собственных ШГР не рекомендуется объединять статистические параметры (β -коэффициенты и p-value) из различных ШГР с целью создания собственных ШГР.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, шкала генетического риска, популяционное исследование, валидация.

Отношения и деятельность. Научно-исследовательская работа "Разработка интегрированных систем прогнозирования в персонализированной медицине". Рег. № 121021700364-1.

Поступила 18/10-2023

Рецензия получена 21/10-2023

Принята к публикации 08/11-2023



Для цитирования: Лимонова А.С., Ершова А.И., Киселева А.В., Куценко В.А., Раменский В.Е., Вяткин Ю.В., Сотникова Е.А., Жарикова А.А., Зайченко М., Покровская М.С., Шальнова С.А., Мешков А.Н., Драпкина О.М. Валидация шкал генетического риска развития артериальной гипертензии на популяции региона Центральной России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(12):3801. doi:10.15829/1728-8800-2023-3801. EDN NHXAP0

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: limonova-alena@yandex.ru

[Лимонова А.С.* — н.с. лаборатории клиномики, ORCID: 0000-0003-1500-3696, Ершова А.И. — д.м.н., лаборатория клиномики, руководитель, зам. директора по фундаментальной науке, ORCID: 0000-0001-7989-0760, Киселева А.В. — к.б.н., в.н.с., Институт персонализированной терапии и профилактики, лаборатория молекулярной генетики, руководитель, ORCID: 0000-0003-4765-8021, Куценко В.А. — с.н.с., лаборатория биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, аспирант механико-математического факультета, ORCID: 0000-0001-9844-3122, Раменский В.Е. — в.н.с., руководитель лаборатории геномной и медицинской биоинформатики, Институт персонализированной терапии и профилактики, доцент факультета биоинженерии и биоинформатики, ORCID: 0000-0001-7867-9509, Вяткин Ю.В. — программист, Институт персонализированной терапии и профилактики, лаборатория геномной и медицинской биоинформатики, старший преподаватель факультета естественных наук, кафедра молекулярной биологии и биотехнологии, ORCID: 0000-0002-9056-8796, Сотникова Е.А. — с.н.с. лаборатории молекулярной генетики, Институт персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0002-8395-4146, Жарикова А.А. — к.б.н., лаборатория молекулярной генетики, Институт персонализированной терапии и профилактики, в.н.с., старший преподаватель факультета биоинженерии и биоинформатики, ORCID: 0000-0003-0723-0493, Зайченко М. — аспирант, Физтех-школа биологической и медицинской физики, ORCID: 0000-0002-2798-9811, Покровская М.С. — к.б.н., в.н.с., руководитель Лаборатории "Банк биологического материала", Институт 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 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 hypertension in the Central Russian population

Limonova A. S.¹, Ershova A. I.¹, Kiseleva A. V.¹, Kutsenko V. A.^{1,2}, Ramensky V. E.^{1,2}, Vyatkin Yu. V.^{1,3}, Sotnikova E. A.¹, Zharikova A. A.^{1,2}, Zaichenoka M.⁴, 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; ²Lomonosov Moscow State University. Moscow; ³Novosibirsk National Research State University. Novosibirsk; ⁴Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University). Moscow region, Dolgoprudny, Russia

Aim. To validate and evaluate the accuracy of 4 genetic risk scores (GRSs) for hypertension (HTN), previously created on European samples, on a population sample of the Ivanovo Oblast.

Material and methods. For genetic analysis, targeted next-generation sequencing was used on a sample of the Central Russia (n=1682) based on the biobank collection. Four GRSs associated with HTN, previously developed for the European population, were selected for validation. The coefficient of determination and the area under the ROC curve were used as quality metrics for regression models. Additional validation was carried out to include all nucleotide sequence variants, regardless of linkage disequilibrium level. A combined GRS was compiled based on coefficients from individual GRSs using the clumping + thresholding (C+T) method.

Results. The study demonstrated that the predictive value of previously developed GRSs when used for Central Russian population is lower than in the original studies. The proportion of explained variance was 0,5-0,8%. The best predictive ability (proportion of explained variance — 2,5%) was demonstrated using previously developed GRSs (Evangelou E, et al., 2018), which includes the largest number of nucleotide sequence variants (n=852).

Conclusion. GRSs for HTN, developed on European samples, is not recommended for Russian population without preliminary validation. To create original GRSs, combining statistical parameters (β -coefficients and p-value) from different GRS is not recommended.

Keywords: hypertension, genetic risk score, population study, validation.

Relationships and Activities. Research work "Development of integrated forecasting systems in personalized medicine". Reg. No. 121021700364-1.

Limonova A. S.* ORCID: 0000-0003-1500-3696, Ershova A. I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Kiseleva A. V. ORCID: 0000-0003-4765-8021, Kutsenko V. A. ORCID: 0000-0001-9844-3122, Ramensky V. E. ORCID: 0000-0001-7867-9509, Vyatkin Yu. V. ORCID: 0000-0002-9056-8796, Sotnikova E. A. ORCID: 0000-0002-8395-4146, Zharikova A. A. ORCID: 0000-0003-0723-0493, Zaichenoka M. ORCID: 0000-0002-2798-9811, 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: limonova-alena@yandex.ru

Received: 18/10-2023

Revision Received: 21/10-2023

Accepted: 08/11-2023

For citation: Limonova A. S., Ershova A. I., Kiseleva A. V., Kutsenko V. A., Ramensky V. E., Vyatkin Yu. V., Sotnikova E. A., Zharikova A. A., Zaichenoka M., Pokrovskaya M. S., Shalnova S. A., Meshkov A. N., Drapkina O. M. Validation of genetic risk scores for hypertension in the Central Russian population. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(12):3801. doi:10.15829/1728-8800-2023-3801. EDN HNXAPO

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВНП — вариант(-ы) нуклеотидной последовательности, ДИ — доверительный интервал, САД — систолическое АД, ШГР — шкала генетического риска, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации, AUC — area under the curve (площадь под ROC-кривой), R² — коэффициент детерминации, C+T — clumping + thresholding, GWAS — genome-wide association studies.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Применение шкал генетического риска (ШГР) требует предварительной валидации.

Что добавляют результаты исследования?

- Предсказательная способность ранее разработанных на европейской популяции ШГР артериальной гипертензии при использовании на представителях популяции региона Центральной России ниже, чем в оригинальных исследованиях.
- При разработке собственных ШГР рекомендуется включение большего количества вариантов нуклеотидной последовательности и применение данных полногеномного поиска ассоциаций, в т.ч. на представителях российской популяции.

Key messages

What is already known about the subject?

- The use of genetic risk scores (GRS) requires preliminary validation.

What might this study add?

- The predictive value of GRSs for hypertension previously developed in the European population when used on Central Russian population is lower than in the original studies.
- When developing original GRSs, larger number of nucleotide sequence variants and data from a genome-wide association studies, including on representatives of the Russian population, should be used.

Введение

Артериальной гипертонией (АГ) страдают 1,28 млрд человек во всем мире¹. Она является одним из ведущих, но при этом модифицируемым, факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (включая ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда, инсульт, сердечную недостаточность, заболевания периферических артерий и фибрилляцию предсердий), а также поражения почек, глаз и когнитивных нарушений [1]. АГ имеет комплексную этиологию, включающую генетическую предрасположенность и факторы окружающей среды [2]. С помощью исследований полногеномного поиска ассоциаций GWAS (genome-wide association studies) выявлено множество локусов и вариантов, как частых, так и редких, связанных с уровнем артериального давления (АД) [3, 4]. Понимание генетической предрасположенности к гипертонии могло бы стать полезным инструментом для выявления среди молодых лиц группы повышенного риска развития АГ с целью реализации для нее особых профилактических мероприятий и наблюдений для своевременной установки диагноза. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, лишь 42% случаев заболевания АГ оказываются диагностированными¹, что подчеркивает важность обсуждаемой стратегии для своевременного выявления заболевания.

Однако каждый в отдельности генетический вариант имеет слабое влияние на развитие многофакторных заболеваний, объясняет очень малую долю наследственности в развитии заболевания и, таким образом, имеет ограниченную предсказательную ценность. Одним из решений повышения предсказательной способности генетического тестирования является объединение информации о нескольких вариантах нуклеотидной последовательности (ВНП) в единую систему оценки риска, часто называемую шкалой генетического риска (ШГР) [5]. С помощью ШГР, включавшей >1 млн ВНП, Vaura F, et al. (2021) продемонстрировали увеличение риска развития не только АГ, но и сердечно-сосудистых заболеваний [6]. Более того, было показано увеличение предсказательной способности модели для оценки риска развития АГ при добавлении к клинической информации данных ШГР. Тем не менее стоит отметить, что интерпретация результатов ШГР по сравнению с генетической диагностикой моногенной патологии не является однозначной и позволяет определить лишь вероятность развития заболевания, а не его точный прогноз. На данный момент клинические рекомендации по применению данного подхода отсутствуют. Как заключают авторы недавно

опубликованного рекомендательного документа Американского колледжа медицинской генетики и геномики (American College of Medical Genetics and Genomics), для внедрения ШГР в клиническую практику необходимы дальнейшие проспективные исследования [7].

Применение ШГР на этнической группе, отличной от группы, на которой разработана ШГР, может приводить к неверным оценкам [8], что отчасти обусловлено различиями в неравновесном сцеплении ВНП (linkage disequilibrium) и частотами аллелей [9, 10]. Целью настоящего исследования было оценить воспроизводимость ШГР АГ, ранее разработанных на европейских популяциях, у лиц, проживающих на территории Центральной России.

Материал и методы

Выборка. В настоящее исследование была включена репрезентативная выборка населения Ивановской области из исследования ЭССЕ-РФ (Иваново) (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) [11]. После исключения из анализа родственников в исследование включено 1682 человека (медиана возраста и интерквартильный размах составили, соответственно, 49 [39; 56] лет). Из них 629 мужчин 44 [33; 53] лет и 1053 женщины 52 [43; 57] лет.

В рамках исследования ЭССЕ-РФ диагноз АГ устанавливали при положительном ответе на вопрос "Принимали ли Вы препараты, снижающие АД в течение последних 2 нед.?" и/или при уровне систолического АД (САД) ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолического АД ≥ 90 мм рт.ст.

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). Молекулярно-генетический анализ проводили с помощью диагностической панели для прогнозирования хронических неинфекционных заболеваний (ишемической болезни сердца, АГ, острого нарушения мозгового кровообращения), разработанной в ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России для анализа с помощью секвенирования следующего поколения на приборе NextSeq 550 (Illumina, США). Все этапы были выполнены в соответствии с протоколами производителей.

Выбор ШГР. На основании анализа литературных данных были отобраны 4 ШГР АГ [4, 12–14], разработанные на европейской популяции и опубликованные до начала проведения исследования (в 2019г). Критериями выбора ШГР являлись: количество включенных ВНП (не >1 тыс.), размер выборки в деривационном исследовании не <100 тыс. человек. Обобщенная информация по данным ШГР представлена в таблице 1.

Биоинформатический анализ. Чтения с парными концами в формате fastq были выровнены на референсный геном GRCh37/hg19. Обработка данных и оценка контроля качества выполнялись с помощью специально разработанного пайплайна [15] на базе GATK v.3.8 [16]. ШГР вычислены для каждого образца посредством суммирования эффектов каждого ВНП с применением β -коэффициентов и значений p-value из оригинальных исследований.

¹ World Health Organization. Hypertension. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension> (17 September 2023).

Таблица 1

Параметры отобранных для данного исследования ШГР АГ

Источник (автор публикации, год)	Размер выборки, чел.	Количество ВНП, включенных в ШГР в оригинальном исследовании	Количество ВНП в настоящем исследовании	Метрики предсказательной способности ШГР, представленные в статье	R ² в настоящем исследовании, %
Ehret GB, et al. (2011) [12]	200000	29	28	R ² = 0,9%	0,7
Ehret GB, et al. (2016) [13]	201529	66	54	R ² = 3,4	0,5
Warren HR, et al. (2017) [14]	140668	152	148	для верхнего квинтиля шанс наличия АГ повышен в >2 раза, по сравнению с нижним (ОШ 2,32, 95% ДИ: 1,76-3,06)	0,8
Evangelou E, et al. (2018) [4]	757601	901	255	R ² = 11,2%	0,8

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ВНП — вариант нуклеотидной последовательности, ОШ — отношение шансов, ШГР — шкала генетического риска.

Таблица 2

Анализ площади под кривой (AUC) для наличия АГ
и распространенность АГ для нижнего и верхнего децилей ШГР

Источник (автор публикации, год)	Значение AUC, % р значение	Распространенность АГ для нижнего дециля	Распространенность АГ для десятого дециля	р-значение для распространенности АГ в нижнем и верхнем децилях
Ehret GB, et al. (2011) [12]	53,15; (50,38-53,15) 0,026	50,89 (43,10-58,65)	58,58 (50,76-66,09)	0,190
Ehret GB, et al. (2016) [13]	52,61; (49,84-52,61), 0,046	47,93 (40,20-55,73)	56,21 (48,38-63,82)	0,157
Warren HR, et al. (2017) [14]	52,89; (50,12-52,89) 0,041	51,48 (43,68-59,23)	60,95 (53,16-68,35)	0,100
Evangelou E, et al. (2018) [4]	54,63; (51,88-54,63) 0,001	44,97 (37,32-52,80)	65,68 (58,00-72,80)	<0,001

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ШГР — шкала генетического риска, AUC — area under the curve (площадь под ROC-кривой).

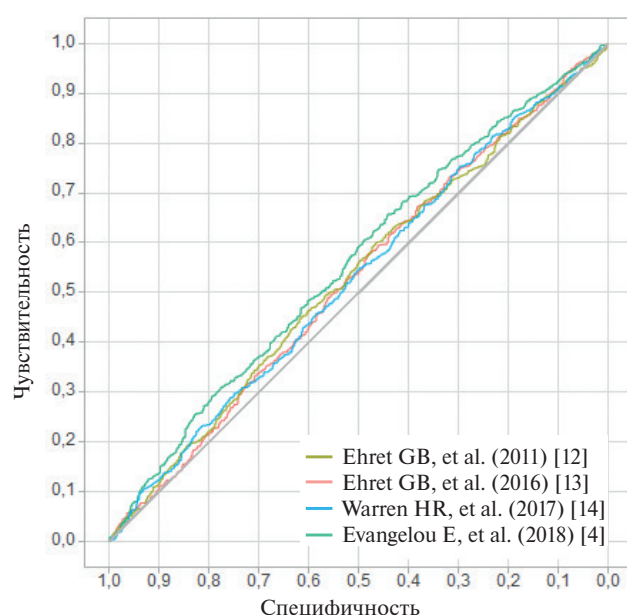


Рис. 1 ROC-кривая для четырех ШГР.

Примечание: ШГР — шкала генетического риска, AUC — area under the curve (площадь под ROC-кривой). Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Статистический анализ. Для статистического анализа были использованы инструменты языка R v. 4.1. Анализ ассоциаций ШГР с АГ проведен при помощи логистической регрессии с поправкой на пол, возраст и прием антигипертензивной терапии. В качестве метрик качества для моделей регрессии использованы частичный коэффициент детерминации (R²) и площадь под ROC-кривой (area under curve — AUC). Уровень значимости принят равным 0,05.

На следующем этапе анализа была составлена объединенная ШГР на основе коэффициентов из отдельных ШГР методом C+T (clumping + thresholding) [5]. На этапе "clumping" были оставлены только ВНП, имевшие максимальную парную корреляцию с остальными ВНП не >0,1. Оставшиеся ВНП на этапе "thresholding" были подвергнуты пошаговому включению в ШГР на основе медиан р-значений из рассмотренных ШГР. В качестве β-коэффициента использовался медианный β-коэффициент из рассматриваемых ВНП (в том случае, когда один и тот же ВНП использован в нескольких ШГР). Ассоциация ШГР и АГ оценивалась на каждом шаге.

На заключительном этапе проведена дополнительная валидация ШГР Evangelou E, et al. (2018) [4]. Были ослаблены предположения на корреляционную структуру данных, наложенные ранее: включены все ВНП неза-

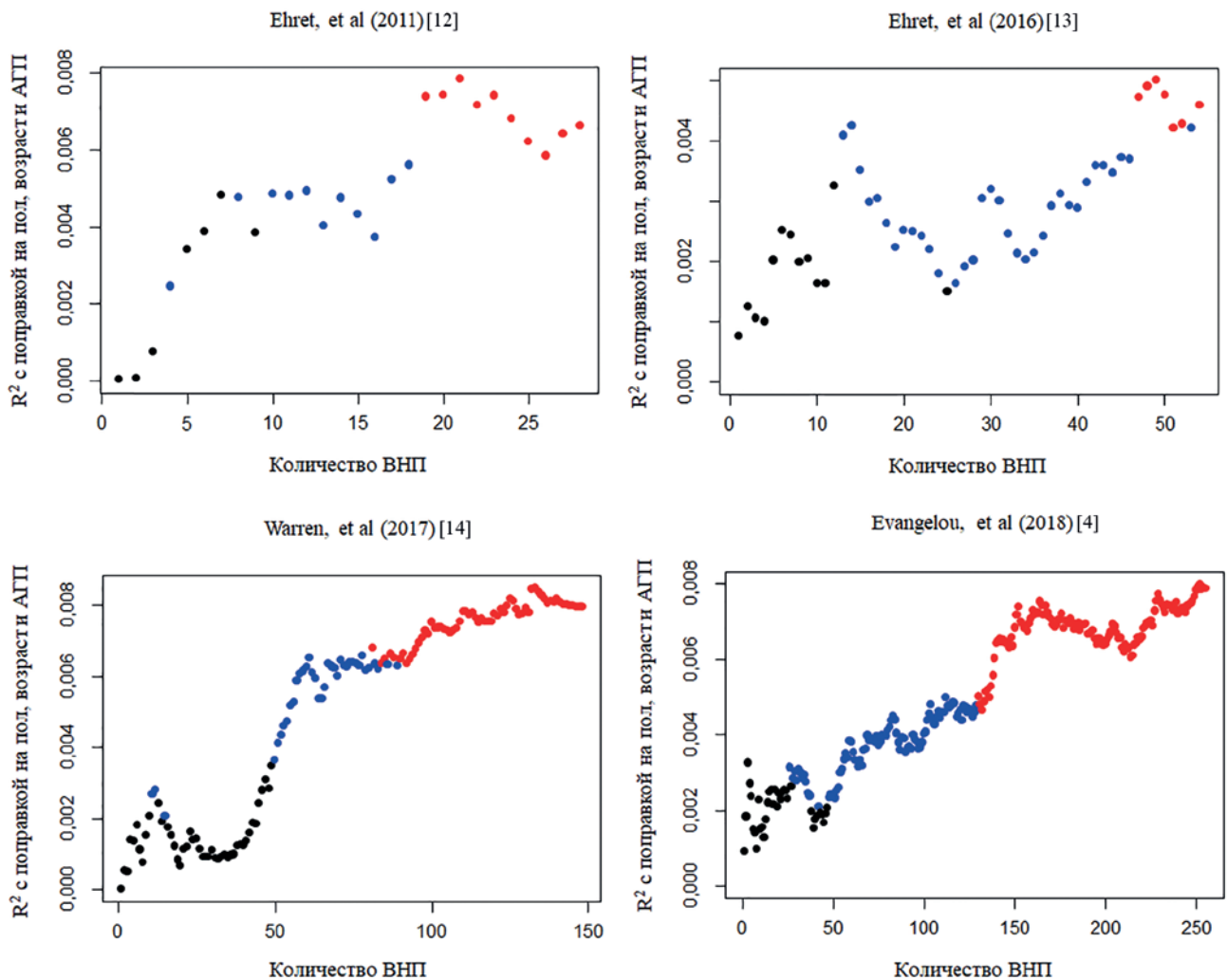


Рис. 2 Результаты линейной регрессии для ассоциации уровня САД со значениями ШГР.

Примечание: для корреляции Пирсона между САД и значением ШГР (из исследований [4, 12-14]: черный — $p > 0,05$, синий — $p < 0,05$, красный — $p < 0,005$. АГП — прием антигипертензивных препаратов, ВВП — вариант нуклеотидной последовательности, САД — систолическое артериальное давление, ШГР — шкала генетического риска, R^2 — коэффициент детерминации. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

висимо от уровня их неравновесного сцепления. Кроме того, в ШГР включены ВВП, которые ассоциированы с диастолическим и пульсовым давлением.

Результаты

Распространенность АГ в выборке составила 53,8% (902 чел.), из них 64,2% (572 чел.) принимали гипотензивную терапию. Средние показатели САД составили 136 ± 19 мм рт.ст., диастолического АД — 84 ± 10 мм рт.ст.

Первым этапом был проведен анализ силы ассоциации между исследуемыми ШГР и АГ с применением AUC (рисунок 1, таблица 2), AUC варьировала от 52,61% до 54,63%. При этом статистически значимая распространенность АГ для нижнего и верхнего децилей ШГР была установлена только для ШГР из исследования Evangelou E, et al. (2018) [4]. Результаты регрессионного анализа, представленные в виде коэффициента детерминации R^2

с поправкой на пол, возраст и прием антигипертензивной терапии, представлены на рисунке 2. Значение R^2 для всех 4-х ШГР представлено в таблице 1.

Вторым этапом анализа методом С+Т была составлена объединенная ШГР, включавшая 404 ВВП, что позволило достичь увеличения R^2 до 1,5% (рисунок 3). Шанс иметь АГ достоверно увеличивался в среднем в 1,020 раза (95% доверительный интервал (ДИ): 1,012-1,028, $p < 0,001$) на каждый балл ШГР. Разница в распространенности АГ между нижним и верхним децилем составила 17,8% (95% ДИ: 6,7-28,8, $p = 0,004$) (рисунок 4). AUC составила 56,01% (95% ДИ: 53,27-58,76%).

На заключительном этапе проведена дополнительная валидация ШГР Evangelou E, et al. (2018). Всего было включено 852 ВВП (для 49 ВВП отсутствовали данные секвенирования). Полученная ШГР была значимо ($p < 0,001$) ассоциирована с увеличением САД. Полученная ШГР объясняет 2,5%

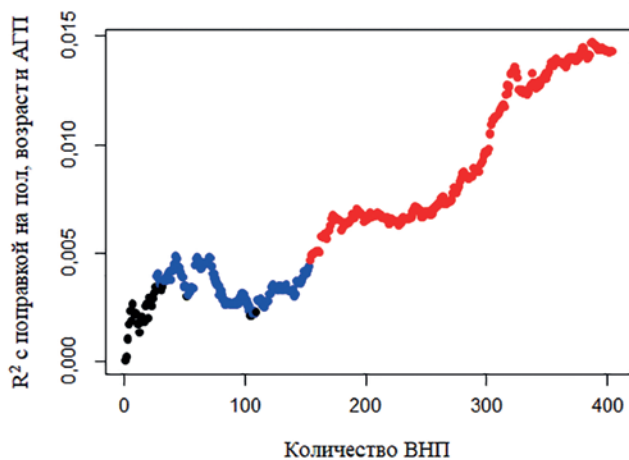


Рис. 3 Результаты линейной регрессии для ассоциации уровня САД со значением объединенной ШГР на основе 404 ВНП. Примечание: для корреляции Пирсона между САД и значением ШГР: черный — $p > 0,05$, синий — $p < 0,05$, красный — $p < 0,005$. АГП — прием антигипертензивных препаратов, ВНП — вариант нуклеотидной последовательности, САД — систолическое артериальное давление, ШГР — шкала генетического риска, R^2 — коэффициент детерминации. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

дисперсии САД (рисунок 5), AUC составила 56,01% (95% ДИ: 53,27-56,01%). Одно стандартное отклонение ШГР соответствовало увеличению САД на 1,3 мм рт.ст. Распространенность АГ для нижнего дециля составила 46,75% (95% ДИ: 39,04-54,56%), для верхнего — 64,50 % (95% ДИ: 56,78-71,69%).

Обсуждение

В настоящей работе впервые проведена валидация ШГР АГ, разработанных на европейских выборках, у представителей российской популяции. Доля объясненной дисперсии для ШГР, включавшей наименьшее количество ВНП [12], сопоставима с результатами оригинальной статьи. Однако полученные нами результаты валидации ШГР на основе большего количества ВНП [4] продемонстрировали более чем в десять раз меньшую долю объясненной дисперсии. Эти результаты согласуются с данными о том, что применение ШГР для этнических групп, отличных от той, для которой разработана ШГР, могут приводить к другим результатам. Есть данные, что экстраполяция результатов GWAS, полученных на одной этнической группе, при разработке ШГР для других этнических групп, может приводить к неверным оценкам [8]. Так, в исследовании Ehret GB, et al. (2016) продемонстрировано, что ассоциации ВНП с АГ различны для представителей выборок европейского и неевропейского (южноазиатского, восточноазиатского и африканского) происхождения [13]. Показано, что точность генетических предсказаний для разных популяций снижается практически линейно по мере увеличения различий между выборками [17].

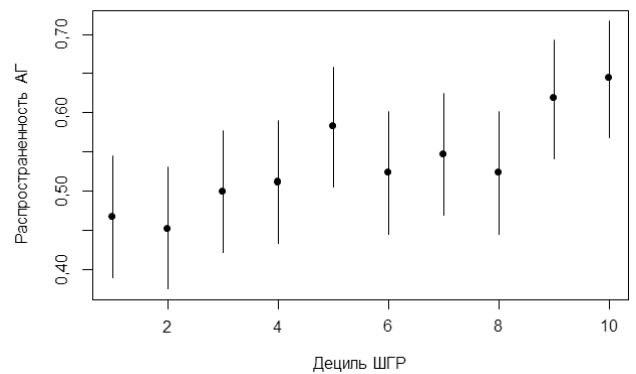


Рис. 4 Распространенность АГ для объединенной ШГР на основе 404 ВНП.

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ВНП — вариант нуклеотидной последовательности, ШГР — шкала генетического риска.

Evangelou, et al (2018) [4]

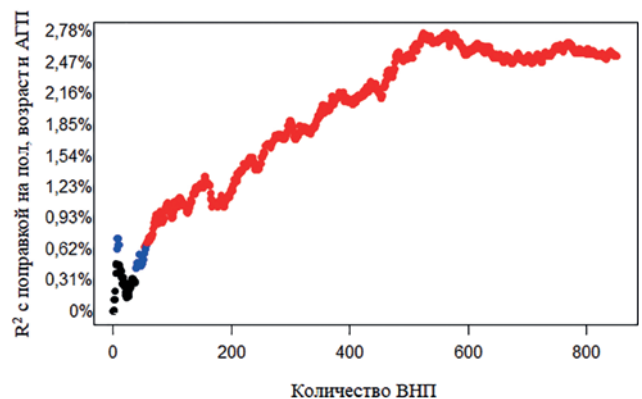


Рис. 5 Результаты линейной регрессии для ассоциации уровня САД со значениями ШГР (Evangelou E, et al, 2018) [4] после включения большего количества ВНП.

Примечание: для корреляции Пирсона между САД и значением ШГР: черный — $p > 0,05$, синий — $p < 0,05$, красный — $p < 0,005$. АГП — прием антигипертензивных препаратов, ВНП — вариант нуклеотидной последовательности, САД — систолическое артериальное давление, ШГР — шкала генетического риска, R^2 — коэффициент детерминации. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Для исследований, посвященных разработке ШГР, отсутствует стандартизированный набор оцениваемых на основании ШГР параметров, что может затруднять сравнение результатов разных исследований между собой. Только в одном из 4-х исследований (ШГР которых были выбраны для валидации в рамках нашего исследования) авторы оценивают распространенность АГ между нижним и верхним децилями [12]. При этом авторы получают значимые различия, однако интерпретация затруднительна в силу существенных различий размеров выборки [5]. Отсутствует единообразие в оценке метрик качества/предсказательной способности ШГР, с этой целью часто оценивают доли объясненной дисперсии. Ее увеличение при созда-

нии объединенной ШГР в рамках данного исследования согласуется с фактом, что предсказательная способность ШГР возрастает при увеличении количества ВВП, включенных в ШГР. Так, для одной и той же когорты было продемонстрировано, что увеличение количества ВВП с 29 [18] до 858 [19] позволяло увеличить предсказательную ценность ШГР. В настоящем исследовании R^2 увеличился с 0,9 до 2,5% при увеличении количества включенных ВВП с 28 до 852. Однако стоит отметить, что подобное конструирование ШГР имеет ограничения [5]: р-значения исходных ШГР зависели от размеров выборок, использованных для построения этих ШГР; коэффициенты исходных ШГР могли быть поправлены на структуру сцепленности ВВП.

На основании проведенной валидации ШГР с созданием собственной ШГР, наибольшую предсказательную способность имела ранее разработанная ШГР, включающая наибольшее количество ВВП. Это можно объяснить тем, что объединение необходимых статистических параметров (β -коэффициенты и p -value) из нескольких ШГР

с целью создания собственных ШГР не является оптимальным подходом. Более результативным является применение готовых ШГР (после их валидации), включающих наибольшее количество ВВП, либо создание ШГР на основе данных GWAS, в т.ч. на представителях российской популяции.

Заключение

ШГР АГ, разработанные на европейских выборках, не рекомендуется использовать у представителей российской популяции без предварительной валидации. Прогностическая ценность ШГР может быть улучшена за счет увеличения количества ВВП, включенных в ШГР. Для создания собственных ШГР не рекомендуется объединять статистические параметры (β -коэффициенты и p -value) из различных ШГР.

Отношения и деятельность. Научно-исследовательская работа "Разработка интегрированных систем прогнозирования в персонализированной медицине". Рег. № 121021700364-1.

Литература/References

- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2018; 36(12):2284-309. doi:10.1097/HJH.0000000000001961.
- Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, et al. Hypertension. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:18014. doi:10.1038/nrdp.2018.14.
- Giri A, Hellwege JN, Keaton JM, et al. Trans-ethnic association study of blood pressure determinants in over 750,000 individuals. *Nat Genet.* 2019;51(1):51-62. doi:10.1038/s41588-018-0303-9.
- Evangelou E, Warren HR, Mosen-Ansorena D, et al. Genetic analysis of over 1 million people identifies 535 new loci associated with blood pressure traits. *Nat Genet.* 2018;50(10):1412-25. doi:10.1038/s41588-018-0205-x.
- Choi SW, Mak TSH, O'Reilly PF. Tutorial: a guide to performing polygenic risk score analyses. *Nat Protoc.* 2020;15(9):2759-72. doi:10.1038/s41596-020-0353-1.
- Vaura F, Kauko A, Suvila K, et al. Polygenic risk scores predict hypertension onset and cardiovascular risk. *Hypertension.* 2021; 77(4):1119-27. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16471.
- Abu-El-Haija A, Reddi HV, Wand H, et al. The clinical application of polygenic risk scores: A points to consider statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* 2023;25(5):100803. doi:10.1016/j.gim.2023.100803.
- Martin AR, Gignoux CR, Walters RK, et al. Human Demographic History Impacts Genetic Risk Prediction across Diverse Populations. *Am J Hum Genet.* 2017;100(4):635-49. doi:10.1016/j.ajhg.2017.03.004.
- Morales J, Welter D, Bowler EH, et al. A standardized framework for representation of ancestry data in genomics studies, with application to the NHGRI-EBI GWAS Catalog. *Genome Biol.* 2018; 19(1):21. doi:10.1186/s13059-018-1396-2.
- Sakaue S, Hirata J, Kanai M, et al. Dimensionality reduction reveals fine-scale structure in the Japanese population with consequences for polygenic risk prediction. *Nat Commun.* 2020;11(1):1569. doi:10.1038/s41467-020-15194-z.
- Nauchno-organizatsionnyi komitet projekta 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):25-34. (In Russ.) 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):25-34.
- Ehret GB, Munroe PB, Rice KM, et al. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature.* 2011;478(7367):103-9. doi:10.1038/nature10405.
- Ehret GB, Ferreira T, Chasman DI, et al. The genetics of blood pressure regulation and its target organs from association studies in 342,415 individuals. *Nat Genet.* 2016;48(10):1171-84. doi:10.1038/ng.3667.
- Warren HR, Evangelou E, Cabrera CP, et al. Genome-wide association analysis identifies novel blood pressure loci and offers biological insights into cardiovascular risk. *Nat Genet.* 2017;49(3):403-15. doi:10.1038/ng.3768.
- 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. doi:10.3389/FGENE.2021.709419/FULL.
- van der Auwera G, O'Connor BD. Genomics in the Cloud: Using Docker, GATK, and WDL in Terra. O'Reilly Media, Inc. 2020. ISBN: 9781491975190.
- Scutari M, Mackay I, Balding D. Using Genetic Distance to Infer the Accuracy of Genomic Prediction. *PLoS Genet.* 2016;12(9): e1006288. doi:10.1371/journal.pgen.1006288.
- Fava C, Sjögren M, Montagnana M, et al. Prediction of blood pressure changes over time and incidence of hypertension by a genetic risk score in swedes. *Hypertension.* 2013;61(2):319-26. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.202655.
- Giontella A, Sjögren M, Lotta LA, et al. Clinical Evaluation of the Polygenic Background of Blood Pressure in the Population-Based Setting. *Hypertension.* 2021;77:169-77. doi:10.1161/hypertensionaha.120.15449.

Социально-демографические показатели и поведенческие факторы риска в неорганизованной популяции Владимирской области

Мамедов М.Н.¹, Сушкова Л.Т.², Исаков Р.В.², Куценко В.А.¹, Драпкина О.М.¹

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ²ФГБОУ ВО "Владимирский государственный университет им. А. Г. и Н. Г. Столетовых". Владимир, Россия

Цель. Анализ социально-демографических показателей и распространенности поведенческих факторов риска во взрослой популяции Владимирской области с учетом гендерных особенностей.

Материал и методы. В 5 городах Владимирской области (Владимире, Коврове, Муроме, Юрьеве-Польском и Вязниках) было организовано одномоментное популяционное исследование в период с мая 2018г по март 2020г. В исследование были включены 1350 мужчин и женщин в возрасте 30-69 лет. Отклик на исследование составил 87%. В целом исследование завершили 1174 человека, из них: 424 (36,1%) мужчины и 750 (63,9%) женщин. Респонденты были опрошены по стандартной анкете, подготовленной в ФБГУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, включающей сведения о социально-демографических показателях, поведенческих факторах риска, наличии соматических заболеваний и учете принимаемых препаратов. Были выполнены инструментальные и лабораторные исследования, включенные в первый этап диспансерного осмотра.

Результаты. Частота табакокурения среди мужчин составила 38,4%, что в 4 раза больше по сравнению с женщинами ($p=0,001$). Ходьба <30 мин/сут., как признак малоподвижного образа жизни, выявлена у 41,3% мужчин, а среди женщин у каждой третьей (33,2%, $p=0,007$). Каждый второй мужчина и женщина в ходе опроса заявили о недостаточном потреблении овощей и фруктов. Подсаливание пищи было выявлено у 34,4% мужчин и 21,7% женщин ($p=0,001$). Частота злоупотребления алкоголем среди мужчин составила 12,5%. Среди женщин распространенность злоупотребления алкоголем оказалась в 2 раза меньше и составила 5,6%

($p=0,001$). Отмечена вариабельность указанных нарушений в различных городах Владимирской области.

Заключение. В анализируемой случайной выборке взрослых лиц из Владимирской области каждый второй мужчина и женщина недостаточно потребляют овощи и фрукты, малоподвижный образ жизни ведет каждый третий человек. При этом курящих мужчин в 4 раза больше, а злоупотребляющих алкоголем в 2 раза больше, чем женщин.

Ключевые слова: поведенческие факторы риска, социально-демографические показатели, гендерные особенности, взрослая популяция.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 13/10-2023

Рецензия получена 13/11-2023

Принята к публикации 13/11-2023



Для цитирования: Мамедов М.Н., Сушкова Л.Т., Исаков Р.В., Куценко В.А., Драпкина О.М. Социально-демографические показатели и поведенческие факторы риска в неорганизованной популяции Владимирской области. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(12):3778. doi:10.15829/1728-8800-2023-3778. EDN IKDTFO

Socio-demographic characteristics and behavioral risk factors of the Vladimir region population

Mamedov M.N.¹, Sushkova L.T.², Isakov R.V.², Kutsenko V.A.¹, Drapkina O.M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Vladimir State University. Vladimir, Russia

Aim. To analyze socio-demographic characteristics and the prevalence of behavioral risk factors in the adult population of the Vladimir region, taking into account sex characteristics.

Material and methods. This cross-sectional population-based study was organized in 5 cities of the Vladimir region (Vladimir, Kovrov, Murom, Yuryev-Polsky and Vyazniki) from May 2018 to March 2020. The study included 1350 men and women aged 30-69 years. The response rate was 87%. A total of 1174 people completed the study, of whom 424 (36.1%) were men and 750 (63.9%) were women. A total of 1174 people completed the study. Of these, 424 (36.1%) were men and 750 (63.9%)

women. Respondents were surveyed using a standard questionnaire prepared by the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, which included socio-demographic characteristics, behavioral risk factors, data on somatic diseases and medications taken.

Results. Smoking prevalence among men was 38,4%, which was 4 times higher than in women ($p=0,001$). Walking <30 min/day, as a sign of a sedentary lifestyle, was detected in 41,3% of men, and among women in every third (33,2%, $p=0,007$). Every second man and woman during the survey reported insufficient consumption of vegetables and fruits. Adding salt to food was detected in 34,4% of men and 21,7% of women

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: mmamedov@mail.ru

[Мамедов М.Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела вторичной профилактики ХНИЗ, ORCID: 0000-0001-7131-8049, Сушкова Л.Т. — д.т.н., профессор, зав. кафедрой "Электроника, приборостроение и биотехнические системы", ORCID: 0000-0001-6838-1629, Исаков Р.В. — к.т.н., доцент кафедры "Электроника, приборостроение и биотехнические системы", ORCID: 0009-0004-5077-8889, Куценко В.А. — м.н.с., лаборатории биостатистики, ORCID: 0000-0001-9844-3122, Драпкина О.М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

($p=0,001$). Alcohol abuse rate among men was 12,5, while among women it was 2 times lower and amounted to 5,6% ($p=0,001$). The variability of these disorders was noted in different Vladimir region cities.

Conclusion. In the analyzed random sample of adults from the Vladimir region, every second man and woman does not consume enough vegetables and fruits, while every third person leads a sedentary lifestyle. At the same time, there are 4 times more male smokers and 2 times more male alcohol abusers than females.

Keywords: behavioral risk factors, socio-demographic characteristics, sex characteristics, adult population.

Relationships and Activities: none.

Mamedov M. N.* ORCID: 0000-0001-7131-8049, Sushkova L. T. ORCID: 0000-0001-6838-1629, Isakov R. V. ORCID: 0009-0004-5077-8889,

Kutsenko V. A. ORCID: 0000-0001-9844-3122, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
mmamedov@mail.ru

Received: 13/10-2023

Revision Received: 13/11-2023

Accepted: 13/11-2023

For citation: Mamedov M. N., Sushkova L. T., Isakov R. V., Kutsenko V. A., Drapkina O. M. Socio-demographic characteristics and behavioral risk factors of the Vladimir region population. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(12):3778. doi:10.15829/1728-8800-2023-3778. EDN IKDTFO

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ФР — фактор(-ы) риска, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Поведенческие факторы риска играют важную роль в развитии хронических неинфекционных заболеваний.
- Проведение регулярного мониторинга их распространенности с учетом гендерных особенностей является актуальной проблемой.

Что добавляют результаты исследования?

- В популяции взрослых лиц из 5 городов Владимирской области каждый второй мужчина и женщина недостаточно потребляет овощи и фрукты, малоподвижный образ жизни ведет каждый третий человек.
- При этом среди мужчин в 4 раза больше курящих и в 2 раза больше злоупотребляющих алкоголем, чем среди женщин.
- Факторы риска имеют небольшую вариабельность в различных городах Владимирской области.
- Целесообразно учитывать эти данные при разработке таргетных профилактических вмешательств на популяционном уровне.

Key messages

What is already known about the subject?

- Behavioral risk factors play an important role in the development of noncommunicable diseases.
- Regular monitoring of their prevalence taking into account sex characteristics is an urgent problem.

What might this study add?

- In the population of adults from 5 cities of the Vladimir region, every second man and woman does not consume enough vegetables and fruits, while every third person leads a sedentary lifestyle.
- At the same time, among men there are 4 times more smokers and 2 times more alcohol abusers than among women.
- Risk factors have little variability in different cities of the Vladimir region.
- These data should be taken into account when developing targeted population-based preventive interventions.

Введение

Начиная с 50-х гг прошлого столетия проводятся исследования по изучению вклада ряда социально-демографических и поведенческих факторов риска (ФР) в развитие хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) [1]. В национальных и международных исследованиях были выявлены как общие тенденции, так и региональные особенности о роли этих нарушений в демографических показателях среди взрослых лиц [2].

Исследования показывают, что во всем мире отмечается негативная динамика поведенческих ФР на

популяционном уровне, что влияет на приоритеты вмешательств среди различных социальных слоев населения. В проспективном голландском исследовании были продемонстрированы благоприятные тенденции в частоте курения и физической активности. Наряду с этим, отмечается увеличение распространенности ожирения и сахарного диабета. У пожилых людей уровни артериального давления и общего холестерина заметно снизились. При этом среди молодых частота этих нарушений не изменилась [3].

Изучение распространенности и особенностей ФР необходимо для оценки состояния здоровья

и риска развития ХНИЗ и их осложнений в отдельно взятых регионах и в стране в целом. Знание регионального профиля ФР позволяет прицельно разрабатывать профилактические программы и оценивать их эффективность, выделять целевые группы с неблагоприятным профилем риска для внедрения мер популяционной профилактики [4].

Целью настоящего исследования является изучение распространенности ряда социально-демографических показателей и поведенческих ФР во взрослой популяции Владимирской области с учетом гендерных особенностей.

Материал и методы

Одномоментное популяционное исследование (май 2018г — март 2020г) было проведено в 5 городах Владимирской области (Владимире, Коврове, Муроме, Юрьеве-Польском и Вязниках). В исследование были включены 1350 человек, это мужчины и женщины в возрасте 30-69 лет. Из шести лечебно-профилактических учреждений были отобраны 9 терапевтических участков, затем по спискам прикрепленного населения в возрасте 30-69 лет с каждого участка (в среднем из 1500 человек прикрепленного населения) на исследование был приглашен каждый 10-й респондент, т.е. по 150 респондентов с участка. Исследование завершили 1174 человека, следовательно, отклик на исследование составил 87%. Из них — 424 (36,1%) мужчин и 750 (63,9%) женщин. В таблице 1 представлена численность и средний возраст мужчин и женщин в 5 городах Владимирской области, включенных в исследование.

Все респонденты были опрошены по стандартной анкете, подготовленной в ФБГУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, включающей социальный статус, семейный анамнез, статус курения, потребление алкоголя, а также другие ФР ХНИЗ, сопутствующие заболевания и учет принимаемых лекарств.

Табакокурение определялось при положительном ответе о курении ≥ 1 сигарет в день.

За малоподвижный образ жизни принимался ответ о ходьбе в умеренном или быстром темпе (включая дорогу до места работы и обратно) до 30 мин/день.

Злоупотребление алкоголем оценивалось по суммарному баллу ответов на три вопроса:

- Как часто Вы употребляете алкогольные напитки?
- Какое количество алкогольных напитков (сколько порций) вы выпиваете обычно за один раз?
- Как часто Вы употребляете за один раз 6 или более порций?

Риск пагубного потребления алкоголя является высоким для мужчин и составляет ≥ 4 баллов, а для женщин при наличии употребления ≥ 3 баллов.

Досаливание пищи оценивалось на основании положительного ответа на вопрос "Имеете ли Вы привычку подсаливать приготовленную пищу, не пробуя ее".

Недостаточное потребление фруктов и овощей оценивалось при отрицательном ответе на вопрос "Употребляете ли Вы ежедневно ~ 400 г (или 4-5 порций) фруктов и овощей (не считая картофеля)?".

Всем респондентам проводились инструментальные исследования (измерение артериального давления, частоты сердечных сокращений в покое, антропометриче-

Таблица 1

Средний возраст и гендерные показатели обследованной популяции

Город, n (мужчины/женщины)	Мужчины, возраст/лет	Женщины, возраст/лет	p
Владимир, n=352 (132/220)	51,9 $\pm$ 7,8	54,1 $\pm$ 11,5	0,033
Вязники, n=162 (61/101)	58,7 $\pm$ 5,5	55,5 $\pm$ 7,5	0,003
Ковров, n=195 (60/135)	51,4 $\pm$ 10,3	54 $\pm$ 9,8	0,102
Муром, n=315 (128/187)	50,5 $\pm$ 12,4	53,4 $\pm$ 10,7	0,032
Юрьев-Польский, n=150 (43/107)	50,1 $\pm$ 11,6	52,2 $\pm$ 9,3	0,294

ских показателей, электрокардиографии в покое) и оценивались биохимические показатели в крови, включенные в стандартный пакет первого этапа диспансеризации взрослого населения РФ (приказ от 3 февраля 2015 года № 36ан)¹.

Контроль сбора материала и тренинг исследователей. Исследование проводилось на основании договора о сотрудничестве между ФБГУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, Владимирским государственным университетом и Департаментом здравоохранения Владимирской области.

Сбор материала был осуществлен с участием врачей первичного звена терапевтического профиля Владимирской области. По протоколу и заполнению анкеты был проведен тренинг, анкеты в выборочном режиме проверялись независимыми экспертами. Обработка полученных результатов осуществляли централизованно: во Владимирском государственном университете и в ФБГУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие для участия в исследовании. Протокол одобрен этическим комитетом ФБГУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России.

Статистический анализ. Ввод данных проводился в системе Excel пакета MS Office. Статистический анализ проведен в среде анализа данных R 4.1. Качественные показатели описаны относительными частотами в процентах. Количество выкуриваемых в день сигарет описано средним и стандартным отклонением ($M \pm SD$). Оценка различий между двумя независимыми группами для непрерывных параметров проведена при помощи критерия Стьюдента, для дискретных параметров — при помощи точного критерия Фишера. Сравнение распространенностей проведено при помощи теста о равенстве долей. При рутинном тестировании гипотез проведена поправка Холма на множественные сравнения: в таблице 4 поправка применена одновременно для всех 100 проверяемых гипотез о различии распространенностей между городами с делением по полу. Поправленное р-значение обозначено через p_{adj} . Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

¹ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 3 февраля 2015 г. № 36ан "Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения". <https://minzdrav.gov.ru/documents/8542>.

Таблица 2

Статус образования и семейное положение
в обследованной популяции мужчин
и женщин во Владимирской области

Показатели	Мужчины, n (%)	Женщины, n (%)	p
Статус образования			
Высшее образование	107 (25,2)	192 (25,6)	0,944
Специальное образование	134 (31,6)	362 (48,3)	0,001
Среднее образование	166 (39,1)	168 (22,4)	0,001
Неоконченное среднее образование	17 (4)	28 (3,7)	0,875
Семейное положение			
Холост/не замужем	64 (15,1)	78 (10,4)	0,020
Женат/замужем	296 (69,8)	447 (59,6)	0,001
Разведены	45 (10,6)	121 (16,1)	0,009
Вдовец/вдова	19 (4,5)	104 (13,9)	0,001

Таблица 3

Поведенческие ФР в неорганизованной
популяции мужчин и женщин
Владимирской области

Показатель	Мужчины, n (%)	Женщины, n (%)	p
Курение	163 (38,4)	70 (9,3)	0,001
Ходьба <30 мин/день	175 (41,3)	249 (33,2)	0,007
Недостаточное потребление овощей	220 (51,9)	414 (55,2)	0,300
Подсаливание пищи	146 (34,4)	163 (21,7)	0,001
Злоупотребление алкоголем	53 (12,5)	42 (5,6)	0,001

Результаты

В таблице 2 представлены социально-демографические показатели обследованной неорганизованной популяции. Каждый четвертый мужчина и женщина имели высшее образование. Специальное образование получил каждый третий мужчина и каждая вторая женщина. О наличии только среднего образования заявили ~40% мужчин и 22% женщин. Гендерные различия носят статистически значимый характер ($p=0,001$). Анализ семейного положения продемонстрировал, что во взрослой популяции ~70% мужчин и 60% женщин состоят в браке. Среди женщин вдовы составили ~14%, а среди мужчин этот показатель оказался в три раза меньше. Каждый десятый мужчина и седьмая женщина на момент осмотра были в разводе. На момент осмотра седьмой мужчина был холост, каждая десятая женщина — незамужней. Различия между мужчинами и женщинами по всем 4 категориям семейного положения были статистически значимы.

Основной задачей настоящего исследования был анализ распространенности поведенческих ФР

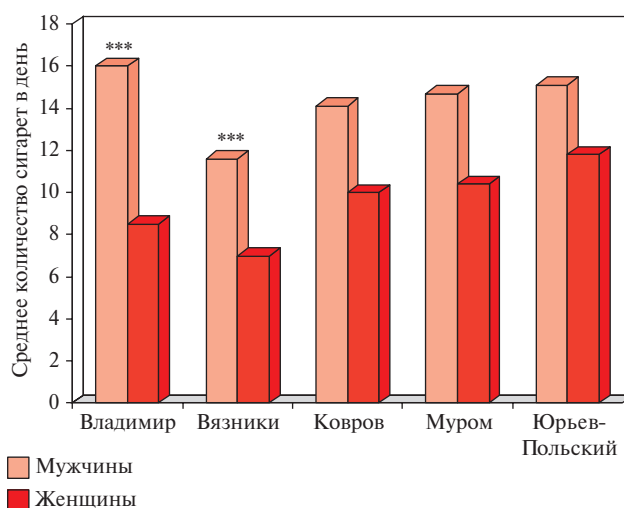


Рис. 1 Среднее количество сигарет в день среди курящих мужчин и женщин в 5 городах Владимирской области.

Примечание: *** — $p<0,001$ — достоверность различия между мужчинами и женщинами.

среди мужчин и женщин. С этой целью были проанализированы 5 ФР: курение, малоподвижный образ жизни, недостаточное потребление овощей и фруктов, подсаливание пищи и злоупотребление алкоголем (таблица 3). Частота табакокурения среди мужчин составила 38,4%, что в 4 раза больше по сравнению с женщинами, — среди них курит каждая десятая. Гендерные различия носят статистически значимый характер ($p=0,001$). В обследованной популяции среднее количество сигарет в день среди курящих мужчин составило $14,3\pm5,4$, а среди женщин — $9,5\pm5,0$ ($p<0,001$).

Анализ среднего количества сигарет в день среди курящих в различных городах продемонстрировал, что достоверные гендерные различия выявляются во Владимире и Вязниках ($p<0,001$) (рисунок 1).

Ходьба <30 мин/сут., как признак малоподвижного образа жизни, выявлена у 41,3% мужчин, среди женщин малоподвижный образ жизни ведет каждая третья (33,2%, $p=0,007$). Каждый второй мужчина и женщина в ходе опроса заявили о недостаточном потреблении овощей и фруктов. Привычка подсаливания пищи была выявлена у каждого третьего мужчины и каждой пятой женщины ($p=0,001$). Частота злоупотребления алкоголем среди мужчин составила 12,5%, среди женщин распространенность злоупотребления алкоголем оказалась в 2 раза ниже и составила 5,6% ($p=0,001$).

С целью выявления вариативности гендерных различий поведенческих ФР в таблице 4 представлены данные по распространенности изученных нарушений в 5 городах Владимирской области. Наибольшая частота курения среди мужчин выявлена в Юрьеве-Польском (51%), в Вязниках

Таблица 4

Гендерные особенности поведенческих ФР
в неорганизованной популяции в 5 городах Владимирской области, %

Город/пол	Владимир муж, n=132 жен, n= 220		Вязники муж, n=61 жен, n=101		Ковров муж, n= 60 жен, n=135		Муром муж, n=128 жен, 187		Юрьев-Польский муж, n=43 жен, n=107	
	муж	жен	муж	жен	муж	жен	муж	жен	муж	жен
Курение	43,2	14,5	26,2	14,8	45	5,9	32	5,9	51,2	4,7
Ходьба <30 мин/день	42,4	32,3	22,9	25,7	30	37,8	46,9	41,2	16,3	22,4
Недостаточное потребление овощей и фруктов	56,8	56,4	68,8	69,3	36,7	60	49,2	52,9	41,9	37,4
Подсаливание пищи	45,4	23,2	40,9	18,8	26,7	22,2	27,3	21,4	23,2	22,4
Злоупотребление алкоголем	14,4	6,4	9,8	5,9	11,7	5,2	12,5	5,3	11,6	4,7

Примечание: муж — мужчин, жен — женщин.

этот показатель составил 26,2%. Среди женщин во Владимире и Вязниках частота курения составила ~15%, а в трех других городах ~6%. Однако различия между городами не достигли статистической значимости.

В Вязниках и Юрьеве-Польском малоподвижный образ жизни зарегистрирован у каждого пятого и шестого мужчины, соответственно ($p<0,001$; $p_{adj}=0,008$), в то время как в Муроме и Владимире частота малоподвижного образа жизни среди мужчин оказалась в 2 раза выше по сравнению с другими городами, однако различия не достигли статистической значимости ($p_{adj}>0,05$). Среди женщин относительно высокие показатели малоподвижного образа жизни выявлены в Муроме и Коврове. Эти показатели среди женщин в Юрьеве-Польском и Вязниках оказались в 1,5 раза меньше, однако различия также не достигли статистической значимости ($p_{adj}>0,05$ для всех сравнений).

Во всех городах Владимирской области, за исключением Коврова, частота недостаточного потребления овощей и фруктов между мужчинами и женщинами оказалась сопоставимой. Около 70% мужчин и женщин в Вязниках недостаточно употребляли овощи и фрукты, аналогичная тенденция наблюдается и во Владимире. В Юрьеве-Польском распространенность недостаточного потребления овощей и фруктов в целом составила ~40%. Анализ недостаточного потребления овощей и фруктов между городами также продемонстрировал достоверное различие между мужчинами в Коврове и в Вязниках ($p=0,001$; $p_{adj}=0,049$), а также между женщинами в Вязниках и Юрьеве-Польском ($p<0,001$; $p_{adj}<0,001$).

Во Владимире мужчины в 2 раза чаще подсаливают пищу по сравнению с женщинами ($p<0,001$; $p_{adj}<0,001$). В Вязниках наблюдается такое же различие ($p=0,002$; $p_{adj}=0,15$). В других городах гендерных различий не выявлено, частота этого нарушения колеблется в диапазоне 22-27%.

Во всех городах мужчин, злоупотребляющих алкоголем, было в 1,5-2,5 раза больше, чем женщин, однако различия между городами не достигали статистической значимости ($p_{adj}>0,05$ для всех городов). Наиболее высокие цифры злоупотребления алкоголем как среди мужчин, так и среди женщин зарегистрированы во Владимире (14,4 и 6,4%, соответственно). В то же время наименьшая частота злоупотребления алкоголем выявлена в Вязниках среди мужчин (9,8%) и в Юрьеве-Польском среди женщин (4,7%). Между городами, как среди мужчин, так и среди женщин статистически значимых различий выявлено не было (таблица 4).

Обсуждение

В настоящем исследовании оценивалась распространенность социально-демографических и поведенческих ФР в популяции взрослых лиц в отдельно взятом регионе РФ с целью выделения целевых групп для профилактического воздействия.

Роль социально-демографических показателей в развитии ХНИЗ и их связь с поведенческими ФР широко обсуждается в литературе. Так, в финском проспективном когортном исследовании, включающем 9061 мужчину и 10211 женщин в возрасте 35-64 лет, была изучена связь социально-экономического статуса, определяемого профессиональным классом, уровнем дохода и образованием, с заболеваемостью и смертностью от ишемической болезни сердца (ИБС) [5]. Мужчины, занимающиеся физическим трудом, имели двойной риск смерти от ИБС по сравнению с работниками высшего звена (отношение рисков =2,00, 95% доверительный интервал: 1,35-2,97). При поправке на традиционные сердечно-сосудистые ФР прогнозируемая смертность от ИБС была снижена на 31%, в первую очередь это связано было с курением. По данным другого клинического исследования с участием 1682 пациентов с ИБС (78% —

мужчины; средний возраст — $69,2 \pm 10,6$ лет) низкий социально-экономический статус, особенно у женщин, усугубляет негативное влияние основных ФР. По мнению авторов, методы кардиореабилитации и профилактики могут быть усовершенствованы с учетом этих показателей [6].

В исследовании MORGAM (MONica Risk, Genetics, Archiving and Monography), включающем 49 когорт взрослых европейцев среднего возраста, не страдающих ИБС (110 928 человек), набранных, в основном, в середине 1980-х и 1990-х гг, оценивалось бремя социального неравенства в отношении ИБС и выявлялись его основные детерминанты [7]. У 6522 человек первые случаи ИБС произошли в течение среднего периода наблюдения 12 лет. Классовое неравенство в образовании стало причиной 343 и 170 дополнительных случаев ИБС на 100 тыс. человеко-лет у наименее образованных мужчин и женщин по сравнению с лицами с высшим образованием, соответственно. Интересно, что традиционные ФР объясняют треть неравенства в заболеваемости ИБС; курение было основным индикатором у мужчин, а уровень холестерина липопротеинов высокой плотности — у женщин.

В российском национальном исследовании было продемонстрировано, что высокая приверженность к здоровому образу жизни ассоциируется, в первую очередь, с женским полом, более старшим возрастом, проживанием в городе и высоким образовательным статусом [8].

В настоящем исследовании каждый четвертый мужчина и женщина имели высшее образование. У мужчин соотношение среднего и специального образования было сопоставимо, в то время как у женщин частота специального образования оказалась в два раза больше по сравнению со средним образованием. Основная часть выборки мужчин и женщин состояла в браке. Среди женщин вдов было в 3 раза больше по сравнению с мужчинами, что может объясняться их более высокой продолжительностью жизни.

Одним из основных ФР ХНИЗ считается курение. В литературе проанализирована его связь с другими поведенческими и социально-демографическими ФР. В рамках российского исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации) в Кемерово было продемонстрировано, что у мужчин и женщин курение ассоциируется с низким образовательным статусом и профессиональной незанятостью [9].

По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ с участием 18 305 человек распространенность курения среди мужчин была выше, чем среди женщин и составила 23,5% (40,0 и 12,8%, соответственно), с возрастом снизилась — от 29,7% среди лиц 25-34 лет до 14,3% среди 55-64-летних [10]. В на-

шем исследовании частота курения среди мужчин и женщин из Владимирской области оказалась сопоставима с общенациональными показателями.

В борьбе с табакокурением клиницисты сталкиваются с другими проблемами, а именно с увеличением массы тела. В когорте из 18 562 японских мужчин-работников в возрасте 30-64 лет, изначально не страдавших сердечно-сосудистыми заболеваниями, участники были распределены на несколько групп: заядлые курильщики, бросающие курить с прибавкой в массу тела (прибавка массы тела $\geq 5\%$), бросающие курить без прибавки в массу тела или потере веса, никогда не курившие. Глобальный 10-летний риск ИБС ежегодно оценивался с использованием модели прогнозирования для населения Японии [11]. В этой популяции мужского пола среднего возраста отказ от курения значительно снижает предполагаемый 10-летний риск развития ИБС. Однако увеличение массы тела временно и ограниченно ослабляет положительный эффект отказа от курения, что должно быть под контролем специалистов.

Метаанализ 116 проспективных исследований с участием 4,8 млн человек продемонстрировал, что здоровое питание имеет обратную связь с риском сахарного диабета 2 типа, перелома, колоректального рака, рака молочной железы, риском смерти от всех причин и сердечно-сосудистых заболеваний, депрессии и респираторных заболеваний [12].

В характере питания взрослой популяции РФ на современном этапе отмечены как позитивные, так и неблагоприятные в отношении развития социально-значимых заболеваний пищевые привычки. По данным популяционных исследований, ежедневно сырые овощи и фрукты присутствуют в рационе только у 59,7% россиян, среднее количество порций в день — $1,48 \pm 0,8$. Соблюдают ограниченный характер потребления в отношении сладостей четверть населения (24,4%). Соления и маринады ежедневно потребляет каждый десятый (10,1%) россиянин и треть (32,4%) населения потребляет их не $<1-2$ раза в нед. Привычка досаливания уже приготовленного блюда имеет высокое распространение — 40,5% [13].

По данным первого исследования ЭССЕ-РФ в случайной выборке россиян, недостаточно потребляют овощи и фрукты 41,9% обследованных, особенно мужчины, чаще в группе 25-34 лет; в основном — жители села. Недостаточное потребление рыбы отмечают у 36,9% россиян, у мужчин чаще, чем у женщин (38,8 и 34,2% соответственно, $p < 0,001$); особенно в молодом и среднем возрасте; чем выше уровень образования, тем меньше доля лиц, потребляющих в пищу мало рыбы ($p < 0,005$). Избыточное количество соли потребляют 49,9% обследованных, мужчины чаще, чем женщины (54,2 и 47,1%, соответственно), часто — жители села.

Наименьшее число лиц с повышенным потреблением соли (45,1%) встречается в группе с высшим образованием [10].

В настоящем исследовании недостаточное потребление овощей и фруктов выявлено у каждого второго мужчины и женщины, в то же время привычка подсаливать пищу характерна для большего числа мужчин по сравнению с женщинами.

По данным первого исследования ЭССЕ-РФ алкоголь преимущественно употребляют в умеренных количествах (73,2%), избыточно — 3,8% (6,3% мужчин и 3,8% женщин) [13]. В настоящем исследовании эти показатели оказались более выраженными, а именно каждый девятый мужчина злоупотребляет алкоголем, среди женщин этот показатель оказался в два раза меньше.

По данным национального исследования ЭССЕ-РФ распространенность низкой физической активности во взрослой популяции составляет 38,8%; больше среди женщин по сравнению с мужчинами (40,8 и 36,1%, соответственно); наибольшая частота низкой физической активности выявлена в молодом и среднем возрасте; низкая физическая активность ниже среди жителей села по сравнению с горожанами (34,2 и 39,7%, соответственно, $p < 0,001$) [10]. Согласно результатам сравнительного клинического исследования от ИБС защищают и как умеренная профессиональная физическая нагрузка, так и ходьба [14].

В настоящем исследовании малоподвижный образ жизни был выявлен у каждого третьего мужчины и женщины, эти показатели имеют вариативность в различных городах Владимирской области. Эти данные согласуются с результатами российского популяционного исследования, про-

веденного по модифицированной методологии STEPS, с участием мужчин и женщин >18 лет из 22 регионов, где низкая физическая активность была выявлена у 25,3% мужчин и у 28,2% женщин, избыточная масса тела — у 43,0 и 32,0%, ожирение — у 17,1 и 25,3%, соответственно [15].

В отечественной литературе на основании значений нескольких поведенческих ФР была оценена приверженность россиян к здоровому образу жизни, согласно которой высокая приверженность выявлена у 21,9%, удовлетворительная — у 34,5%, а низкая — у 43,6%. Распространенность компонентов низкой приверженности представлена в порядке убывания: избыточное потребление соли (50,5%), недостаточное потребление овощей и фруктов (37,5%), курение (22,7%), недостаточная физическая активность (19,6%), чрезмерное употребление алкоголя (4,9%) [8].

Заключение

Таким образом, в случайной выборке взрослых лиц из Владимирской области каждый второй мужчина и женщина недостаточно потребляет овощи и фрукты, малоподвижный образ жизни ведет каждый третий человек. При этом курящих мужчин в 4 раза больше, а злоупотребляющих алкоголем в 2 раза больше, чем женщин. Эти показатели имеют вариативность в различных городах Владимирской области. Вышеуказанные нарушения необходимо учитывать при разработке целевых профилактических вмешательств на популяционном уровне.

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

Литература/References

- Chen G, Levy D. Contributions of the Framingham Heart Study to the Epidemiology of Coronary Heart Disease. *JAMA Cardiol.* 2016;1(7):825-30. doi:10.1001/jamacardio.2016.2050.
- Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2022;21(4):3235. (In Russ.) Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(4):3235. doi:10.15829/1728-8800-2022-3235.
- Koopman C, Vaartjes I, Blokstra A, et al. Trends in risk factors for coronary heart disease in the Netherlands. *BMC Public Health.* 2016;16(1):835. doi:10.1186/s12889-016-3526-7.
- Maslennikova GY, Oganov RG. Selection of optimal approaches to prevention of non-communicable diseases in international partnership circumstances. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2018;17(1):4-9. (In Russ.) Масленникова Г.Я., Оганов Р.Г. Выбор оптимальных подходов к профилактике неинфекционных заболеваний в рамках международного сотрудничества. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(1):4-9. doi:10.15829/1728-8800-2018-1-4-9.
- Harald K, Pajunen P, Jousilahti P, et al. Modifiable risk factors have an impact on socio-economic differences in coronary heart disease events. *Scand Cardiovasc J.* 2006;40(2):87-95. doi:10.1080/14017430500519872.
- van den Houtd SCM, Mommersteeg PMC, Widdershoven J, et al. A Network Analysis of Cardiovascular Risk Factors in Patients With Heart Disease: The Role of Socioeconomic Status and Sex. *Psychosom Med.* 2023;85(5):417-30. doi:10.1097/PSY.0000000000001196.
- Veronesi G, Ferrario MM, Kuulasmaa K, et al. Educational class inequalities in the incidence of coronary heart disease in Europe. *Heart.* 2016;102(12):958-65. doi:10.1136/heartjnl-2015-308909.
- Shalnova SA, Maksimov SA, Balanova YuA, et al. Adherence to a healthy lifestyle of the Russian population depending on the socio-demographics. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(2):2452. (In Russ.) Шальнова С.А., Максимов С.А., Баланова Ю.А. и др. Приверженность к здоровому образу жизни в российской популяции в зависимости от социально-демографических характеристик населения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(2):2452. doi:10.15829/1728-8800-2020-2452.

9. Maksimov SA, Skripchenko AE, Indukaeva EV, et al. Relationships between smoking, coronary artery disease and cardiovascular risk factors (ESSE-RF in the Kemerovo region). *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2017;6(4):21-6. (In Russ.) Максимов С.А., Скритенко А.Е., Индукаева Е.В. и др. Связь курения с ишемической болезнью сердца и факторами сердечно-сосудистого риска (исследование ЭССЕ-РФ в Кемеровской области). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2017;6(4):21-6. doi:10.17802/2306-1278-2017-6-4-21-26.
10. Balanova YuA, Kontseva AV, Shalnova SA, et al. Prevalence of behavioral risk factors for cardiovascular diseases in the Russian population according to the results of the ESSAY-RF study. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2014;17(5):42-52. (In Russ.) Баланова Ю.А., Концевая А.В., Шальнова С.А. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ-РФ. *Профилактическая медицина*. 2014;17(5):42-52.
11. Chen S, Kawasaki Y, Hu H, et al. Smoking Cessation, Weight Gain, and the Trajectory of Estimated Risk of Coronary Heart Disease: 8-Year Follow-up From a Prospective Cohort Study. *Nicotine Tob Res*. 2021;23(1):85-91. doi:10.1093/ntr/ntz165.
12. Jayedi A, Soltani S, Abdolshahi A, et al. Healthy and unhealthy dietary patterns and the risk of chronic disease: an umbrella review of meta-analyses of prospective cohort studies. *Br J Nutr*. 2020;124(11):1133-44. doi:10.1017/S0007114520002330.
13. Karamnova NS, Shalnova SA, Deev AD, et al. on behalf of the the study team ESSE-RF. Nutrition characteristics of adult inhabitants by ESSE-RF study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(4):61-6. (In Russ.) Карамнова Н.С., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Характер питания взрослого населения по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018;17(4):61-6. doi:10.15829/1728-8800-2018-4-61-66.
14. Al-Zoughool M, Al-Ahmari H, Khan A. Patterns of Physical Activity and the Risk of Coronary Heart Disease: A Pilot Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(4):778. doi:10.3390/ijerph15040778.
15. Balanova YuA, Kapustina AV, Shalnova SA, et al. Behavioral risk factors in the Russian population: results of a survey using a modified methodology STEPS. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2020;23(5):56-66. (In Russ.) Баланова Ю.А., Капустина А.В., Шальнова С.А. и др. Поведенческие факторы риска в российской популяции: результаты обследования по модифицированной методологии STEPS. *Профилактическая медицина*. 2020;23(5):56-66. doi:10.17116/profmed20202305156.

Гендерные особенности распространенности хронических неинфекционных заболеваний во взрослой популяции Владимирской области

Мамедов М. Н.¹, Сушкова Л. Т.², Исаков Р. В.², Куценко В. А.¹, Драпкина О. М.¹

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ²ФГБОУ ВО "Владимирский государственный университет им. А. Г. и Н. Г. Столетовых". Владимир, Россия

Цель. Оценить распространенность основных хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) с учетом гендерных особенностей в случайной выборке взрослых лиц в 5 городах Владимирской области.

Материал и методы. В одномоментное популяционное исследование (май 2018 — март 2020 гг.) было включено 1350 человек (мужчины и женщины в возрасте 30-69 лет) из 5 городов Владимирской области. Отклик на исследование составил 87%. В целом исследование завершили 1174 человека. Из них — 424 (36,1%) мужчины и 750 (63,9%) женщин. Респонденты были опрошены по стандартной анкете, подготовленной в ФБГУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, включающей сведения о социально-демографических показателях, поведенческих факторах риска, наличии соматических заболеваний и учете принимаемых препаратов.

Результаты. Распространенность ишемической болезни сердца среди мужчин составила 14,1%, среди женщин — 9,5% ($p=0,016$). Среди мужчин по распространенности второе место занимает хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), что в 2,5 раза чаще по сравнению с женщинами — 10,6 и 4,5%, соответственно ($p=0,001$). Среди женщин второе место по распространенности занимает сахарный диабет (СД) 2 типа, что составляет 7,6%. Цереброваскулярные заболевания занимают четвертое место в структуре заболеваемости ХНИЗ. Их распространенность составила 6,1% среди мужчин и 4,4% среди женщин. Онкологические заболевания встречаются реже, чем другие ХНИЗ без гендерных различий — 2,8 и 3,1%, соответственно. В отдельных городах наблюдается вариативность частоты ХНИЗ. У каждого третьего мужчины имелась наследственная отягощенность по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ), а среди женщин наследственная предрасположенность к ССЗ была зарегистрирована у каждой четвертой ($p=0,005$). О наличии ХОБЛ в семейном анамнезе заявля-

ли ~20% мужчин, среди женщин этот показатель оказался в 2 раза меньше ($p=0,001$). По частоте наследственной отягощенности по СД мужчины и женщины оказались сопоставимы — 10,4 и 12,5%, соответственно. В семейном анамнезе частота опухолей различной локализации зарегистрирована у ~5%.

Заключение. Во взрослой популяции трудоспособного возраста Владимирской области ССЗ, связанные с атеросклерозом, выявлены в 17% случаев. Частота СД 2 типа и ХОБЛ во взрослой популяции была примерно одинакова и составила >7%. Распространенность онкологических заболеваний составила 3%. Гендерные различия выявлены по частоте ишемической болезни сердца и ХОБЛ.

Ключевые слова: распространенность, хронические неинфекционные заболевания, гендерные особенности, наследственная отягощенность.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 13/10-2023

Рецензия получена 18/10-2023

Принята к публикации 13/11-2023



Для цитирования: Мамедов М. Н., Сушкова Л. Т., Исаков Р. В., Куценко В. А., Драпкина О. М. Гендерные особенности распространенности хронических неинфекционных заболеваний во взрослой популяции Владимирской области. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(12):3779. doi:10.15829/1728-8800-2023-3779. EDN IMDQAE

Gender characteristics of the prevalence of noncommunicable diseases in the adult population of the Vladimir region

Mamedov M. N.¹, Sushkova L. T.², Isakov R. V.², Kutsenko V. A.¹, Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Vladimir State University. Vladimir, Russia

Aim. To assess the prevalence of major noncommunicable diseases (NCDs) taking into account gender characteristics in a random sample of adults in 5 cities of the Vladimir region.

Material and methods. This cross-sectional population-based study (May 2018 — March 2020) included 1350 people (men and women

aged 30-69 years) from 5 cities of the Vladimir region. The response rate was 87%. A total of 1174 people completed the study. Of these, 424 (36,1%) were men and 750 (63,9%) women. Respondents were surveyed using a standard questionnaire prepared by the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, which

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: mmamedov@mail.ru

[Мамедов М. Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела вторичной профилактики ХНИЗ, ORCID: 0000-0001-7131-8049, Сушкова Л. Т. — д.т.н., профессор, зав. кафедрой "Электроника, приборостроение и биотехнические системы", ORCID: 0000-0001-6838-1629, Исаков Р. В. — к.т.н., доцент кафедры "Электроника, приборостроение и биотехнические системы", ORCID: 0009-0004-5077-8889, Куценко В. А. — м.н.с., лаборатории биостатистики, ORCID: 0000-0001-9844-3122, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

included socio-demographic characteristics, behavioral risk factors, data on somatic diseases and medications taken.

Results. The prevalence of coronary artery disease among men was 14,1%, among women — 9,5% ($p=0,016$). In men, the second most common disease is chronic obstructive pulmonary disease (COPD), which was 2,5 times more common than in women — 10,6 and 4,5%, respectively ($p=0,001$). Among women, the second most common disease was type 2 diabetes (T2D), accounting for 7,6%. Cerebrovascular diseases occupy fourth place in the NCD structure. Their prevalence was 6,1% among men and 4,4% among women. Cancer diseases were less common than other chronic diseases without sex differences — 2,8 and 3,1%, respectively. In certain cities, the prevalence of NCDs varied. Every third man and fourth women had a positive family history for cardiovascular diseases (CVDs) ($p=0,005$). About 20% of men reported a positive family history for COPD, while among women this figure was 2 times lower ($p=0,001$). Men and women were comparable in terms a family history for T2D — 10,4 and 12,5%, respectively. A positive family history for tumors of various locations was recorded in ~5%.

Conclusion. In the adult working-age population of the Vladimir region, atherosclerosis-related CVDs was identified in 17% of cases. The incidence of T2D and COPD in the adult population was approximately the same and amounted to >7%. The prevalence of cancer was 3%. Sex

differences were identified in the prevalence of coronary artery disease and COPD.

Keywords: prevalence, noncommunicable diseases, gender characteristics, positive family history.

Relationships and Activities: none.

Mamedov M.N.* ORCID: 0000-0001-7131-8049, Sushkova L.T. ORCID: 0000-0001-6838-1629, Isakov R.V. ORCID: 0009-0004-5077-8889, Kutsenko V.A. ORCID: 0000-0001-9844-3122, Drapkina O.M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: mmamedov@mail.ru

Received: 13/10-2023

Revision Received: 18/10-2023

Accepted: 13/11-2023

For citation: Mamedov M.N., Sushkova L.T., Isakov R.V., Kutsenko V.A., Drapkina O.M. Gender characteristics of the prevalence of noncommunicable diseases in the adult population of the Vladimir region. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(12):3779. doi:10.15829/1728-8800-2023-3779. EDN IMDQAE

ИБС — ишемическая болезнь сердца, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России — Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Министерства здравоохранения Российской Федерации, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Несмотря на определенную вариабельность в распространении, хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ) вносят большой вклад в развитие осложнений и риск смерти взрослого населения.
- Оценка их распространенности позволяет разработать эффективную тактику лечения и профилактики.

Что добавляют результаты исследования?

- В неорганизованной популяции лиц трудоспособного возраста частота сахарного диабета 2 типа и хронической обструктивной болезни легких во взрослой популяции была сопоставима и составила >7%.
- По частоте ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких выявлены гендерные различия за счет большей распространенности этих заболеваний среди мужчин по сравнению с женщинами.
- Выявлена вариабельность частоты ХНИЗ между отдельными городами.
- У 60% обследованных зарегистрирована наследственная отягощенность по ХНИЗ и их сочетания.

Key messages

What is already known about the subject?

- Despite a certain variability, noncommunicable diseases (NCDs) significantly contribute to events and mortality of the adult population.
- Assessing their prevalence makes it possible to develop effective treatment and prevention tactics.

What might this study add?

- In a working-age adult population, the prevalence of type 2 diabetes and chronic obstructive pulmonary disease was comparable and amounted >7%.
- Gender differences have been identified in the prevalence of coronary artery disease and chronic obstructive pulmonary disease due to the greater prevalence of these diseases among men compared to women.
- Variability in the prevalence of NCDs between certain cities was revealed.
- The study revealed that 60% of those examined had a positive family history for NCDs and their combinations.

Введение

Хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ) занимают основное место среди причин

ранней потери трудоспособности и летальных исходов у взрослых лиц во всем мире [1]. В ближайшие десятилетия ожидается увеличение продолжи-

тельности жизни, в то же время, наблюдается прирост основных ХНИЗ.

По данным Всемирной организации здравоохранения ежегодно от ХНИЗ умирают 41 млн человек, что составляет 74% всех случаев смерти в мире. В структуре смертности от ХНИЗ наибольшая доля приходится на сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), от которых каждый год умирают 17,9 млн человек, за ними следуют раковые заболевания (9,3 млн случаев), хронические респираторные заболевания (4,1 млн случаев) и сахарный диабет (2,0 млн случаев, включая обусловленные диабетом заболевания почек). Эти четыре группы заболеваний вызывают 80% всех случаев преждевременной смерти от ХНИЗ¹.

Официальная статистика не позволяет дать реальную оценку заболеваемости ряда ХНИЗ, которая может быть получена в эпидемиологических исследованиях. Регулярный скрининг и популяционные исследования позволяют выяснить неблагоприятные события в процессе медицинской деятельности, ответ на который должен способствовать улучшению клинической практики [2].

Цель настоящего исследования — оценка распространенности основных ХНИЗ с учетом гендерных особенностей в случайной выборке взрослых лиц в 5 городах Владимирской области.

Материал и методы

В одномоментное популяционное исследование (май 2018-март 2020гг) было включено 1350 человек (мужчины и женщины в возрасте 30-69 лет) из 5 городов Владимирской области (Владимира, Коврова, Муром, Юрьева-Польского и Вязников). Случайным образом из 6 лечебно-профилактических учреждений были отобраны 9 терапевтических участков, затем по спискам прикрепленного населения с каждого участка (в среднем из 1500 человек прикрепленного населения) на исследование был приглашен каждый 10-й респондент, т.е. по 150 респондентов с участка). Исследование завершили 1174 человека, отклик на исследование составил 87%. Из них — 424 (36,1%) мужчины и 750 (63,9%) женщин. В таблице 1 приведены общие сведения о численности и возрасте обследованной популяции из Владимирской области.

Все респонденты были опрошены по стандартной анкете, подготовленной в ФБГУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, включающей социально-демографические показатели, сведения о наследственной предрасположенности к ХНИЗ, наличии основных факторов риска ХНИЗ, соматических заболеваниях и учете принимаемых лекарств. Учет соматических заболеваний осуществлялся на основании записей в медицинских документах.

Всем респондентам проводили инструментальные исследования (измерение артериального давления, частоты сердечных сокращений в покое, антропометрических показателей, электрокардиограммы в покое) и опреде-

Таблица 1

Возрастные и гендерные показатели
обследованной популяции

Города	мужчины, возраст/лет	женщины, возраст/лет	p
Владимир, n=352 (132 муж, 220 жен)	51,9±7,8	54,1±11,5	0,033
Вязники, n=162 (61 муж, 101 жен)	58,7±5,5	55,5±7,5	0,003
Ковров, n=195 (60 муж, 135 жен)	51,4±10,3	54±9,8	0,102
Муром, n=315 (128 муж, 187 жен)	50,5±12,4	53,4±10,7	0,032
Юрьев-Польский, n=150 (43 муж, 107 жен)	50,1±11,6	52,2±9,3	0,294

Примечание: муж — мужчины, жен — женщины.

ляли биохимические показатели в крови, включенные в стандартный пакет диспансеризации взрослого населения Российской Федерации (РФ) (приказ от 3 февраля 2015г. №36ан)².

Оценивали распространенность следующих верифицированных в медицинских документах ХНИЗ: цереброваскулярные заболевания, ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет (СД) 2 типа, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и онкологические заболевания различной локализации. Также оценивали наличие наследственной отягощенности по следующим хроническим заболеваниям: болезням системы кровообращения, СД 2 типа, ХОБЛ и опухолям различных локализаций.

Контроль сбора материала и тренинг исследователей.

Исследование проводилось на основании договора о сотрудничестве между ФБГУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, Владимирским государственным университетом и Департаментом здравоохранения Владимирской области.

Сбор материала осуществлялся с участием врачей первичного звена терапевтического профиля Владимирской области. По протоколу и заполнению анкеты был проведен тренинг, анкеты в выборочном режиме проверялись независимыми экспертами. Обработку полученных результатов осуществляли централизованно: во Владимирском государственном университете и в ФБГУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие для участия в наблюдательном исследовании. Протокол одобрен этическим комитетом ФБГУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России.

Статистический анализ. Ввод данных проводился в системе Excel пакета MS Office. Статистический анализ проведен в среде анализа данных R 4.1. Качественные показатели описаны относительными частотами в процентах. Оценка различий между двумя независимыми группами для дискретных параметров проводилась точным критерием Фишера. Сравнение распространенностей проведено при помощи теста о равенстве долей. При ру-

¹ Non-communicable diseases. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases> (2022).

² Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 3 февраля 2015 г. № 36ан "Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения" <https://minzdrav.gov.ru/documents/8542>.

Таблица 2

Распространенность основных ХНИЗ среди мужчин и женщин Владимирской области

Показатели	Итого, n=1174				p
	муж, n=424		жен, n=750		
	n	%	n	%	
Цереброваскулярные заболевания	26	6,1	33	4,4	0,211
ИБС	60	14,1	71	9,5	0,016
СД	31	7,3	57	7,6	0,908
ХОБЛ	45	10,6	34	4,5	0,000
Онкологические заболевания	12	2,8	23	3,1	0,861

Примечание: СД — сахарный диабет, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, муж — мужчины, жен — женщины.

Таблица 3

Распространенность основных ХНИЗ
в 5 городах Владимирской области в зависимости от пола

ХНИЗ	Владимир		Вязники		Ковров		Муром		Юрьев-Польский	
	муж	жен	муж	жен	муж	жен	муж	жен	муж	жен
	n=132, %	n=220, %	n=61, %	n=101, %	n=60, %	n=135, %	n=128, %	n=187, %	n=43, %	n=107, %
ИБС	14,4	10	13,1	8,9	15	11	14,8	9,1	11,6	7,5
Цереброваскулярные заболевания	6	4	8,2	4	6,7	4,4	9	5,9	4,6	2,8
СД	7,6	7,2	6,5	5,9	6,7	8,9	7	8,5	9,3	6,5
ХОБЛ	10,6	5	8,2	4	13,3	5,2	10,1	4,3	11,6	3,7
Онкологические заболевания	3	4,1	3,3	2	1,7	3	3,1	3,2	2,3	1,9

Примечание: СД — сахарный диабет, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, муж — мужчины, жен — женщины.

Таблица 4

Наследственная отягощенность по основным ХНИЗ
среди мужчин и женщин Владимирской области

Показатели	Итого, n=1174				p
	муж, n=424		жен, n=750		
	n	%	n	%	
ССЗ	140	33%	189	25,2	0,005
Сахарный диабет	44	10,4	94	12,5	0,300
ХОБЛ	84	19,8	78	10,4	0,0001
Опухоли различных локализаций	22	5,2	32	4,3	0,471

Примечание: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, муж — мужчины, жен — женщины.

тинном тестировании гипотез проведена поправка Холма на множественные сравнения: в таблицах 1 и 3 поправка применена для одновременно 20 проверяемых гипотез о различии распространенности заболеваний между мужчинами и женщинами; в таблицах 2 и 4 поправка применена одновременно, соответственно, для 100 и 80 проверяемых гипотез о различии распространенности заболеваний между городами с делением по полу. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Согласно полученным результатам, среди 5-ти основных ХНИЗ первое место по распространенности как среди мужчин, так и среди женщин,

занимает ИБС (таблица 2). Ее частота оказалась достоверно больше по сравнению с цереброваскулярными заболеваниями ($p=0,003$), СД 2 типа ($p=0,02$) и онкологическими заболеваниями ($p=0,001$). В распространенности ИБС обнаружены гендерные различия, которая составила 14,1% среди мужчин и 9,5% среди женщин ($p=0,016$). Среди мужчин по частоте распространенности второе место занимает ХОБЛ, что в 2,5 раза чаще по сравнению с женщинами — 10,6 и 4,5%, соответственно ($p=0,001$). Среди женщин второе место по распространенности занимает СД 2 типа, что составляет 7,6%. Необходимо отметить, что распространенность СД 2 типа среди мужчин (7,3%)

Таблица 5

**Наследственная предрасположенность к ХНИЗ
в 5 городах Владимирской области в зависимости от пола**

ХНИЗ	Владимир		Вязники		Ковров		Муром		Юрьев-Польский	
	муж	жен	муж	жен	муж	жен	муж	жен	муж	жен
	n=132, %	n=220, %	n=61, %	n=101, %	n=60, %	n=135, %	n=128, %	n=187, %	n=43, %	n=107, %
ИБС	37,1	25,9	31,1	24,7	30	24,4	29,7	24,6	37,2	26,2
Цереброваскулярные заболевания	9,8	11,8	11,5	13,8	10	12,6	12,5	11,8	11,6	14
СД	20	10,9	18	8,9	17	11,1	22,6	10,7	18,6	9,3
ХОБЛ	4,5	3,2	6,5	3,9	3,3	5,2	6,2	4,8	4,6	4,7
Онкологические заболевания	37,1	25,9	31,1	24,7	30	24,4	29,7	24,6	37,2	26,2

Примечание: СД — сахарный диабет, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, муж — мужчины, жен — женщины.

сопоставима с таковой у женщин. Цереброваскулярные заболевания занимают четвертое место в структуре заболеваемости ХНИЗ. Их распространенность среди мужчин составила 6,1%, а среди женщин — 4,4%. Онкологические заболевания имеют меньшую частоту по сравнению с другими ХНИЗ, при этом гендерные различия по их распространенности не обнаружены — 2,8 и 3,1%, соответственно.

Анализ распространенности ХНИЗ в отдельных городах Владимирской области демонстрирует небольшую вариабельность с учетом гендерных показателей (таблица 3). Среди мужчин и женщин наибольшая распространенность ИБС выявлена в Коврове (15 и 11%, соответственно), наименьшая — в Юрьеве-Польском (11,6 и 7,5%, соответственно). Распространенность ХОБЛ имеет максимальные значения также в Коврове как среди мужчин, так и среди женщин — 13,3 и 5,2%, соответственно. Минимальные значения выявлены среди мужчин в Вязниках (8,2%) и среди женщин в Юрьеве-Польском (3,7%). По распространенности ХОБЛ мужчины и женщины, проживающие в отдельных городах, различаются в 2-3 раза. В Коврове и Муроме среди женщин зарегистрирована наибольшая частота СД 2 типа — 8,9 и 8,5%, соответственно. В Вязниках частота СД 2 типа была наименьшей как среди женщин (5,9%), так и среди мужчин (6,5%). В Юрьеве-Польском распространенность СД среди мужчин составила 9,3%.

Наименьшая распространенность цереброваскулярных заболеваний и у мужчин, и у женщин выявлена в Юрьеве-Польском — 4,6 и 2,8%, соответственно, в Муроме эти показатели оказались в 2 раза выше — 9 и 5,9%, соответственно. Среди женщин наибольшая частота онкологических заболеваний зарегистрирована во Владимире (4%), а минимальные значения в Юрьеве-Польском (1,9%). У мужчин наибольшая распространенность онко-

заболеваний зарегистрирована в Вязниках (3,3%), минимальная — в Коврове (1,7%). Необходимо отметить, что различия частоты распространения ХНИЗ между городами по гендерному признаку не достигли статистической значимости.

В рамках исследования в обследованной взрослой популяции проанализировано наличие наследственной отягощенности по основным ХНИЗ. Согласно полученным результатам (таблица 4), у каждого третьего мужчины имелась наследственная отягощенность по ССЗ, а среди женщин наследственная предрасположенность к ССЗ была зарегистрирована у каждой четвертой. О наличии ХОБЛ в семейном анамнезе заявляли ~20% мужчин, среди женщин этот показатель оказался в два раза меньше. Гендерные различия по двум группам заболеваний оказались статистически значимы ($p=0,005$ и $p=0,001$, соответственно). Частота наследственной отягощенности по СД 2 типа между мужчинами и женщинами оказалась сопоставимой — 10,4 и 12,5%, соответственно. О наличии опухолей различной локализации в семейном анамнезе заявили ~5% мужчин и женщин.

В отдельных городах выявлена небольшая вариабельность семейной отягощенности по различным ХНИЗ (таблица 5). Однако после введения поправки на множественное сравнение статистически значимых различий между городами по частоте семейной отягощенности по идентичным заболеваниям не обнаружено.

Обсуждение

Настоящее исследование посвящено изучению распространенности основных ХНИЗ во взрослой популяции в отдельно взятом регионе Центрального федерального округа РФ с учетом гендерных особенностей. С этой целью была изучена эпидемиология 5 основных заболеваний: ИБС, цереброваскулярных заболеваний, СД 2 типа, ХОБЛ и онкологических заболеваний.

За последние 15 лет в РФ были проведены несколько крупных исследований по выявлению распространенности ИБС. В работе, опубликованной в 2011г, было установлено, что распространенность ИБС среди всего населения страны составляет $13,5 \pm 0,1\%$: $14,3 \pm 0,3\%$ среди мужчин и $13,0 \pm 0,2\%$ среди женщин [2]. Сравнительный анализ возрастных и стандартизованных коэффициентов смертности от всех форм ИБС среди мужчин в возрасте ≥ 50 лет в РФ составил 2153,1, в США — 712,6, среди женщин — 1288,3 и 421,2, соответственно. Доля смертей от "острых форм" ИБС составила 19,5 и 34,2% (мужская смертность РФ и США), 14,9 и 34,7% (женская смертность РФ и США) [3]. По данным исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации), распространенность инфаркта миокарда среди населения российских регионов составила 2,9: 5,2% среди мужчин и 1,5% среди женщин [4].

В настоящем исследовании среди анализируемых 5 ХНИЗ во взрослой популяции Владимирской области ИБС имеет самую высокую распространенность, что составило 11,8%. Среди мужчин ее частота в 1,5 раза выше, чем среди женщин, что согласуется с данными других российских исследований [2, 3]. В отдельных городах наблюдается вариабельность этих показателей.

По данным Росстата, в 2018г смертность населения РФ вследствие цереброваскулярных заболеваний составила >260 тыс. человек. Из них практически 50% пришлось на нарушение мозгового кровообращения — патологию, которая лишь в 8-10% случаев имеет относительно легкое течение и заканчивается восстановлением нарушенных функций в первые 3 нед. заболевания³. Несмотря на то, что стандартизированные по возрасту показатели смертности в результате инсульта за последние 20 лет снизились во всем мире, абсолютные показатели числа пациентов, выживших после инсульта, смертельных случаев, а также общий показатель глобального бремени инсульта остаются очень высокими и продолжают увеличиваться. Социальный груз мозгового инсульта у женщин несоразмерно выше по сравнению с мужчинами: ежегодно у женщин отмечается на 55 тыс. случаев заболеваний больше, чем у мужчин [5]. В настоящем исследовании цереброваскулярные заболевания выявлены в 5,2% случаев. Отмечается аналогичное с ИБС гендерное различие между мужчинами и женщинами. Очевидно, что большая заболеваемость среди мужчин связана с множественными факторами, в первую очередь, это поведенческие факторы риска и недостаточный

контроль заболеваний, приводящие к развитию цереброваскулярных заболеваний и нарушениям мозгового кровообращения. Речь идет, прежде всего, об артериальной гипертензии. Необходимо подчеркнуть, что в совокупности распространенность ИБС и цереброваскулярных заболеваний среди мужчин составила 20,2%, а среди женщин 13,9%. Безусловно, это является серьезным сигналом для проведения первичной и вторичной профилактики ССЗ среди взрослых лиц трудоспособного возраста.

В начале XXI века СД объявлен пандемией глобального масштаба. Согласно оценкам экспертов Глобальной исследовательской программы бремени болезней, в 2019г с СД жили ~460 млн человек, заболевание было восьмой по значимости причиной смерти и инвалидности в мире. По оценкам Международной диабетической федерации, в 2021г диагноз имели уже 537 млн человек. В 98% случаев это СД 2 типа⁴. В 2020г в среднем в РФ распространенность СД 2 типа составила 3022,1/100 тыс. населения. В 2022г, согласно заявлению Минздрава России, у каждого 15-го россиянина (10,5 млн человек) имеется СД. Выраженную вариабельность между регионами по СД 2 типа сложно трактовать этническими и генетическими различиями. Учитывая общепопуляционные факторы риска развития СД 2 типа, на показатель распространенности могут влиять организационные факторы, такие как различия в скрининге СД и эффективности его выявления в группах риска. В динамике за период 2016-2020 гг. отмечается увеличение распространенности обоих типов СД, преимущественно за счет СД 2 типа. С 2016г отмечался прирост >300 тыс. новых пациентов с СД 2 типа [6]. В настоящем исследовании СД 2 типа выявлен у 7,4% обследованной популяции. Интересно, что в общей популяции гендерных различий в его распространенности не выявлено. В то же время в двух городах среди женщин СД выявляется в среднем на 2% чаще по сравнению с мужчинами. Также выявлена некоторая вариабельность его распространенности в отдельных городах. Это может быть связано как с социально-демографическими показателями, так и с выраженностью поведенческих факторов риска.

ХОБЛ рассматривается как одна из ведущих причин заболеваемости и смерти, а также социально и экономически значимой проблемой во всем мире. В 2019г 212,3 млн человек в мире страдали ХОБЛ. От ХОБЛ умерли 3,3 млн пациентов, а показатель DALY (Disability-Adjusted Life Years, годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности) составил 74,4 млн. В 2019г распространенность ХОБЛ составила 2638,2 на 100 тыс. человек, смертность — 42,5 на 100 тыс. человек и показатель

³ Федеральная служба государственной статистики. Смертность населения по причинам смерти в 2018 году. М.: Росстат; 2019. https://www.gks.ru/free_doc/2018/demo/t3_3.xls (2019).

⁴ IDF Diabetes Atlas, 9th edition. Brussels: International Diabetes Federation. <https://www.diabetesatlas.org/en> (2019).

DALYs 926,1 на 100 тыс. человек, что было ниже на 8,7, 41,7 и 39,8%, чем в 1990г. Египет (62%), Грузия (54,9%) и Никарагуа (51,6%) продемонстрировали наибольший рост ХОБЛ за исследуемый период. По показателю смертности лидировал Непал (182,5 на 100 тыс. человек), тогда как Япония имела самый низкий показатель (7,4 на 100 тыс.) [7].

Согласно результатам одномоментного популяционного эпидемиологического исследования, проведенного в 12 регионах России в рамках программы GARD (The Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases) и включившего 7164 человека (средний возраст — 43,4 года), распространенность ХОБЛ среди лиц с респираторными симптомами составила 21,8%, а в общей популяции — 15,3% [8]. В настоящем исследовании во взрослой популяции ХОБЛ выявлена, в среднем, в 7,5% случаев, что сопоставимо с распространенностью СД 2 типа. Однако отмечается двукратное различие по частоте ХОБЛ между мужчинами и женщинами. В трех городах Владимирской области распространенность ХОБЛ среди мужчин оказалась в 2,5–3 раза больше по сравнению с женщинами. По данным литературы среди жителей Нижнего Новгорода (на примере одной из взрослых популяций Московского района) ХОБЛ выявлена в 2 раза чаще у мужчин, чем у женщин, в возрасте >50 лет. Чаще ХОБЛ развивается у лиц >40 лет, для нее характерно медленное усиление интенсивности основного симптома — одышки. Это объясняет позднее обращение пациентов за медицинской помощью, когда уже сформированы стойкие изменения бронхолегочной ткани, ограничена эффективность терапии и увеличиваются расходы на лечение [9].

Еще одной серьезной проблемой здравоохранения является стремительное увеличение частоты злокачественных опухолей. По данным международных организаций в 2020г число новых случаев онкологических заболеваний достигло ~19 млн случаев. По оценкам ученых, к 2040г число ежегодных новых случаев онкологических заболеваний возрастет на 47% и достигнет 28,4 млн. Подавляющая часть этой статистики приходится на страны с низким и средним индексом развития человеческого потенциала. Во многих из них также значительно возрастут показатели факторов риска, влияющих на заболеваемость, таких как курение, нездоровое питание, ожирение и малоподвижный образ жизни. На десять наиболее распространенных видов рака приходится 60% новых случаев и 70% летальных исходов. Рак груди у женщин занимает первое место в списке наиболее часто встречающихся видов рака, на втором месте — рак легких, на третьем — рак прямой кишки, затем следуют рак простаты и рак желудка. Самым смертельным для мужчин признан рак легких — на это заболевание приходится 18% всех летальных исходов среди

представителей мужского пола. Вторым в списке самых опасных для жизни мужчины онкологических заболеваний стоит рак простаты. Женщины чаще всего умирают от рака груди, рака легких и рака прямой кишки⁵.

В 2021г в РФ зарегистрировано 580415 впервые выявленных случаев злокачественных новообразований, в т.ч. 265039 и 315376 у пациентов мужского и женского пола, соответственно. Рост данного показателя по сравнению с 2020г составил 4,4%. Наконец, в 2021г в территориальных онкологических учреждениях России состояли на учете 3940529 пациентов, в 2020г — 3973295. Совокупный показатель распространенности составил 2690,5 на 100 тыс. населения. Ведущими локализациями в общей (оба пола) структуре онкологической заболеваемости являются: молочная железа (12,1%), кожа (кроме меланомы) (11,8%), трахея, бронхи, легкое (9,7%), ободочная кишка (7,1%), предстательная железа (6,9%) и желудок (5,5%) [10]. В настоящем исследовании онкологические заболевания различной локализации в популяции взрослых лиц зарегистрированы, в среднем, в 3% случаев. При этом гендерные различия между мужчинами и женщинами оказались несущественными. В целом, несмотря на то, что частота опухолей в несколько раз ниже по сравнению с ССЗ, их прогностическая значимость существенно влияет на летальный исход среди взрослого населения. Это требует проведения ранней диагностики и комплексного лечения злокачественных опухолей.

В рамках исследования нами была проанализирована наследственная предрасположенность к различным ХНИЗ. Известно, что немодифицируемые факторы риска имеют такую же важную роль в развитии хронических заболеваний, как и модифицируемые нарушения [1]. Современная медицина не имеет возможности предотвратить генетическую предрасположенность к тем или иным заболеваниям. Однако проводятся многочисленные исследования по определению прогноза жизни пациентов с наследственной отягощенностью к различным заболеваниям. В настоящем исследовании у 29% мужчин и женщин наследственность отягощена по ССЗ, связанным с атеросклерозом. У каждого седьмого респондента в семейном анамнезе отмечается ХОБЛ, в то время о наличии СД у родителей заявлял каждый десятый мужчин и женщина. В совокупности, у 60% обследованных взрослых лиц наследственность отягощена по тем или иным ХНИЗ и их сочетаниям. Очевидно, что наличие наследственной отягощенности должно учитываться при скрининге и разработке первичной профилактики ХНИЗ.

⁵ Oncological diseases. UN News. <https://news.un.org/ru/story/2020/12/1392562> (2020).

Заключение

Таким образом, во взрослой популяции трудоспособного возраста Владимирской области в 17% случаев выявлены ССЗ, связанные с атеросклерозом. Частота ИБС оказалась в 2 раза выше по сравнению с цереброваскулярными заболеваниями. В целом, частота СД 2 типа и ХОБЛ во взрослой популяции была сопоставима, и составила >7%. Распространенность онкологических заболеваний составила 3%. Частота ССЗ и ХОБЛ среди мужчин оказалась в 1,5-2 раза выше по сравнению с женщинами. В отдельных городах наблюдается вари-

абельность частоты ХНИЗ. В совокупности, у 60% обследованных взрослых лиц зарегистрирована наследственная отягощенность по ХНИЗ и их сочетаниям.

Вышеуказанные данные еще раз подчеркивают важность проведения раннего скрининга первичной и вторичной профилактики ХНИЗ среди взрослых лиц трудоспособного возраста.

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

Литература/References

1. Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(4):3235. (In Russ.) Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М., и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(4):3235. doi:10.15829/1728-8800-2022-3235.
2. Shalnova SA, Deev AD. Coronary heart disease in Russia: prevalence and treatment (according to clinical and epidemiological studies). Therapeutich archive. 2011;83(1):7-12. (In Russ.) Шальнова С.А., Деев А.Д. Ишемическая болезнь сердца в России: распространенность и лечение (по данным клинико-эпидемиологических исследований). Терапевтический архив. 2011;83(1):7-12.
3. Boytsov SA, Zairatyants OV, Andreev EM, Samorodskaya IV. Comparison of coronary heart disease mortality in men and women age 50 years and older in Russia and USA. Russian Journal of Cardiology. 2017;(6):100–107. (In Russ.) Бойцов С.А., Зайратьянц О.В., Андреев Е.М., Самородская И.В. Сравнение показателей смертности от ишемической болезни сердца среди мужчин и женщин старше 50 лет в России и США. Российский кардиологический журнал. 2017;(6):100–107. doi:10.15829/1560-4071-2017-6-100-107.
4. Shalnova SA, Drapkina OM, Kutsenko VA, et al. on behalf of the participants of the ESSE-RF study. Myocardial infarction in the population of some Russian regions and its prognostic value. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(6):4952. (In Russ.) Шальнова С.А., Драпкина О.М., Куценко В.А. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Инфаркт миокарда в популяции некоторых регионов России и его прогностическое значение. Российский кардиологический журнал. 2022;27(6):4952. doi:10.15829/1560-4071-2022-4952.
5. Tanashyan MM, Raskurazhev AA, Kornilova AA. Cerebrovascular diseases and personalized prevention. Profilakticheskaya medicina. 2021;24(2):76-81. (In Russ.) Танащян М.М., Раскуражев А.А., Корнилова А.А. Цереброваскулярные заболевания и персонифицированная профилактика. Профилактическая медицина. 2021;24(2):76-81. doi:10.17116/profmed20212402176.
6. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. Diabetes mellitus. 2021;24(3):204-21. (In Russ.) Дедов И.И., Шестакова М.В., Видулова О.К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. Сахарный диабет. 2021;24(3):204-21. doi:10.14341/DM12759.
7. Safiri S, Carson-Chahhoud K, Noori M, et al. Burden of chronic obstructive pulmonary disease and its attributable risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. BMJ. 2022;378:e069679. doi:10.1136/bmj-2021-069679.
8. Chuchalin AG, Khaltaev N, Antonov NS, et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. Int J COPD. 2014;12:963-74. doi:10.2147/COPD.S67283.
9. Postnikova LB, Kostrov VA, Boldina MV, Zelyaeva NV. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in a large industrial center (Nizhny Novgorod). Pulmonology. 2011;(2):5-8. (In Russ.) Постникова Л.Б., Костров В.А., Болдина М.В., Зеляева Н.В. Распространенность хронической обструктивной болезни легких в крупном промышленном центре (Нижний Новгород). Пульмонология. 2011;(2):5-8. doi:10.18093/0869-0189-2011-0-2-5-8.
10. Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). M.: MNIОI im. P.A. Herzen — branch of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Radiology" of the Ministry of Health of Russia. 2022. 252 p. (In Russ.) Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России. 2022. 252 с. ISBN 978-5-85502-280-3.

Избыточное потребление соли в российской популяции: распространенность, ассоциации с социально-демографическими показателями, факторами риска и заболеваниями, региональные аспекты. Результаты эпидемиологических исследований ЭССЕ-РФ и ЭГИДА-Москва

Карамнова Н. С., Максимов С. А., Капустина А. В., Шальнова С. А., Швабская О. Б., Доценко А. Н., Куценко В. А., Баланова Ю. А., Евстифеева С. Е., Имаева А. Э., Котова М. Б., Муромцева Г. А., Концевая А. В., Драпкина О. М.

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

Высокое потребление соли является фактором риска развития артериальной гипертензии, большинства сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.

Цель. Изучить особенности высокого потребления соли в российской и московской популяциях по данным эпидемиологических исследований.

Материал и методы. Использованы данные представительных выборок неорганизованного взрослого населения 25-64 лет (21 922 человек, 8372 мужчин и 13550 женщин) из 13 регионов Российской Федерации и лиц >18 лет (4063 человек, 1662 мужчины и 2401 женщина) из г. Москвы. За избыточное потребление (ИзБП) соли принималась комбинация 2-х из 3-х позиций: ежедневное потребление мясосолбасных изделий и солений и/или досаливание готового блюда. Результаты представлены частотными показателями и отношением шансов (ОШ).

Результаты. Распространенность ИзБП соли в российской популяции составила 49,3% (53% — среди мужчин и 47% — среди женщин); в Московской выборке — 49,6% (60,3% у мужчин и 41,9% у женщин). Привычка досаливания готового блюда широко распространена в Российской Федерации — 40,5% (47% — среди мужчин и 34,7% — среди женщин); среди москвичей привычка менее выражена — 25,8% (31,6% у мужчин и 21,7% у женщин). Положительные ассоциации ИзБП соли отмечены с мужским полом (ОШ=1,1), уровнем образования ОШ=1,5 и ОШ=1,3 для низкого и среднего уровня, соответственно), курением (ОШ=1,74), потреблением алкоголя (ОШ=1,3, ОШ=1,4 и ОШ=1,5 — для умеренного, высокого и очень высокого потребления алкоголя, соответственно), проживанием в селе (ОШ=1,34), тревогой (ОШ=1,27), депрессией (ОШ=1,36) и наличием абдоминального ожирения (ОШ=1,1), а отрицательные — с заболеванием щитовидной железы (ОШ=0,9), перенесенным мозговым ин-

сульт (ОШ=0,8) и наличием сахарного диабета 2 типа (ОШ=0,87). Распространенность ИзБП соли в общероссийской выборке не ассоциирована с уровнем дохода и возрастом, но отмечена у москвичей.

Заключение. В российской популяции выявлена высокая распространенность ИзБП соли, более выраженная среди курящих лиц, потребляющих алкоголь, имеющих низкий и средний уровень образования, жителей села, а также лиц с тревогой и депрессией.

Ключевые слова: соль, потребление соли, характер питания, пищевые привычки, рацион питания, привычка досаливания, досаливание готового блюда, региональные аспекты.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 30/10-2023

Рецензия получена 20/11-2023

Принята к публикации 23/11-2023



Для цитирования: Карамнова Н. С., Максимов С. А., Капустина А. В., Шальнова С. А., Швабская О. Б., Доценко А. Н., Куценко В. А., Баланова Ю. А., Евстифеева С. Е., Имаева А. Э., Котова М. Б., Муромцева Г. А., Концевая А. В., Драпкина О. М. Избыточное потребление соли в российской популяции: распространенность, ассоциации с социально-демографическими показателями, факторами риска и заболеваниями, региональные аспекты. Результаты эпидемиологических исследований ЭССЕ-РФ и ЭГИДА-Москва. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(12):3827. doi:10.15829/1728-8800-2023-3827. EDN KIGJNL

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: nkaramnova@gnicpm.ru

[Карамнова Н. С. — д.м.н., руководитель лаборатории эпидемиологии питания отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний; доцент кафедры терапии, общей врачебной практики с курсом гастроэнтерологии Института профессионального образования и аккредитации, ORCID: 0000-0002-8604-712X, Максимов С. А. — д.м.н., доцент, руководитель лаборатории геопространственных и средовых факторов здоровья отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-0545-2586, Капустина А. В. — с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-9624-9374, Шальнова С. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2087-6483, Швабская О. Б. — н.с. лаборатории эпидемиологии питания отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-9786-4144, Доценко А. Н. — ведущий инженер отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-1375-3274, Куценко В. А. — с.н.с. лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-9844-3122, Баланова Ю. А. — д.м.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-8011-2798, Евстифеева С. Е. — к.м.н., с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-7486-4667, Имаева А. Э. — д.м.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-9332-0622, Котова М. Б. — к.п.н., в.н.с. лаборатории геопространственных и средовых факторов здоровья отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-6370-9426, Муромцева Г. А. — к.б.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-0240-3941, Концевая А. В. — д.м.н., доцент, зам. директора по научной и аналитической работе, ORCID: 0000-0003-2062-1536, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

High salt intake in the Russian population: prevalence, regional aspects, associations with socio-demographic characteristics, risk factors and diseases. Results of epidemiological studies ESSE-RF and EGIDA-Moscow

Karamnova N.S., Maksimov S.A., Kapustina A.V., Shalnova S.A., Shvabskaya O.B., Dotsenko A.N., Kutsenko V.A., Balanova Yu.A., Evstifeeva S.E., Imaeva A.E., Kotova M.B., Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Drapkina O.M.

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

High salt intake is a risk factor for the development of hypertension, most cardiovascular diseases and their complications.

Aim. To study the characteristics of high salt intake in Russian and Moscow populations according to epidemiological studies.

Material and methods. Data from representative samples of adult population aged 25-64 years ($n=21922$, 8372 men and 13550 women) from Russian 13 regions and persons aged >18 years ($n=4063$, 1662 men and 2401 women) from Moscow were used. A combination of 2 out of 3 items was taken as excess salt intake: daily consumption of meat and sausage products and pickles and/or adding salt to the finished dish. The results are presented as frequencies and odds ratios (OR).

Results. The prevalence of high salt intake in the Russian population was 49,3% (53% among men and 47% among women); in the Moscow sample — 49,6% (60,3% for men and 41,9% for women). The habit of adding salt to a finished dish is widespread in the Russian Federation — 40,5% (47% among men and 34,7% among women); among Muscovites it is less pronounced — 25,8% (31,6% among men and 21,7% among women). Positive associations of high salt intake were noted with male sex (OR=1,1), education level (OR=1,5 and OR=1,3 for primary and secondary education, respectively), smoking (OR=1,74), alcohol consumption (OR=1,3, OR=1,4 and OR=1,5 — for moderate, high and very high alcohol consumption, respectively), rural place of residence (OR=1,34), anxiety (OR=1,27), depression (OR=1,36) and abdominal obesity (OR=1,1), and negative — with thyroid disease (OR=0,9), previous cerebral stroke (OR=0,8) and type 2 diabetes (OR=0,87). The prevalence of high salt intake in the all-Russian sample is not associated with income level and age, but was noted among Muscovites.

Conclusion. In the Russian population, a high prevalence of high salt intake was revealed, which is more pronounced among smokers, alcohol drinkers, those with primary and secondary education levels, rural residents, as well as those with anxiety and depression.

Keywords: salt, salt intake, diet, eating habits, diet, habit of adding salt, adding salt to a finished dish, regional aspects.

Relationships and Activities: none.

Karamnova N.S.* ORCID: 0000-0002-8604-712X, Maksimov S.A. ORCID: 0000-0003-0545-2586, Kapustina A.V. ORCID: 0000-0002-9624-9374, Shalnova S.A. ORCID: 0000-0003-2087-6483, Shvabskaya O.B. ORCID: 0000-0001-9786-4144, Dotsenko A.N. ORCID: 0000-0003-1375-3274, Kutsenko V.A. ORCID: 0000-0001-9844-3122, Balanova Yu.A. ORCID: 0000-0001-8011-2798, Evstifeeva S.E. ORCID: 0000-0002-7486-4667, Imaeva A.E. ORCID: 0000-0002-9332-0622, Kotova M.B. ORCID: 0000-0002-6370-9426, Muromtseva G.A. ORCID: 0000-0002-0240-3941, Kontsevaya A.V. ORCID: 0000-0003-2062-1536, Drapkina O.M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
nkaramnova@gnicpm.ru

Received: 30/10-2023

Revision Received: 20/11-2023

Accepted: 23/11-2023

For citation: Karamnova N.S., Maksimov S.A., Kapustina A.V., Shalnova S.A., Shvabskaya O.B., Dotsenko A.N., Kutsenko V.A., Balanova Yu.A., Evstifeeva S.E., Imaeva A.E., Kotova M.B., Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Drapkina O.M. High salt intake in the Russian population: prevalence, regional aspects, associations with socio-demographic characteristics, risk factors and diseases. Results of epidemiological studies ESSE-RF and EGIDA-Moscow. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(12):3827. doi:10.15829/1728-8800-2023-3827. EDN KIGJNL

АО — абдоминальное ожирение, ИзбП — избыточное потребление, МИ — мозговой инсульт, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЭГИДА-Москва — эпидемиологическое исследование распространенности факторов риска хронических неинфекционных заболеваний среди взрослого населения г. Москвы, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации, исследование.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются лидирующими в структуре смертности Российской Федерации (РФ). По данным эпидемиологических исследований в России отмечается высокая распространенность артериальной гипертензии и ССЗ [1]. Высокое потребление соли является фактором, ассоциированным с развитием большинства ССЗ и их осложнений¹. В 2013г все 194 государства — члены Всемирной организации здравоохранения — обязались сократить потребление натрия населением на 30% к 2025г в рамках реали-

зации плана Организации Объединенных Наций "Цели Устойчивого развития"².

Согласно расчетам экспертов, в 2017г каждый пятый случай смерти в мире был спровоцирован нездоровым питанием. Анализ данных базы Глобального бремени болезней взрослого населения 195 стран за период 1990-2017гг продемонстрировал, что 11 млн смертей и 255 млн лет жизни, скорректированных по преждевременной смерти и нетрудоспособности DALY (Disability-adjusted life years), были связаны с дисбалансом в характере питания. Основными диетическими причинами

¹ Guideline: Sodium intake for adults and children. World Health Organization, 2013. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/77985/WHO_NMH_NHD_13.2_rus.pdf (20.10.2023).

² WHO global report on sodium intake reduction. Geneva: World Health Organization; 2023. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/366393/9789240069985-eng.pdf?sequence=1> (20.10.2023).

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

- Высокое потребление соли — фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.
- Распространенность избыточного потребления (ИзбП) соли в российской популяции не изучена.

Что добавляют результаты исследования?

- ИзбП соли имеет высокую распространенность в российской популяции, чаще выявляемую у мужчин.
- ИзбП соли чаще встречается у курящих, потребляющих алкоголь, лиц с низким и средним образованием, жителей села, лиц с тревогой и депрессией.
- Отмечена высокая частота ИзбП соли среди лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями, имеющих в анамнезе: инфаркт миокарда, мозговой инсульт и сахарный диабет 2 типа.
- Выявлена меньшая частота ИзбП соли у лиц, соблюдающих вегетарианский рацион.

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

- High salt intake is a risk factor for cardiovascular diseases.
- The prevalence of high salt intake in the Russian population has not been studied.

What might this study add?

- High salt intake has a high prevalence in the Russian population, more often detected in men.
- High salt intake is more common in smokers, alcohol drinkers, people with primary and secondary education, rural residents, and those with anxiety and depression.
- High salt intake was noted among cardiovascular patients with prior myocardial infarction, cerebral stroke and type 2 diabetes.
- A lower incidence of high salt intake was found in individuals following a vegetarian diet.

стали: высокое потребление соли, недостаточное потребление цельнозерновых продуктов, свежих фруктов и овощей [2].

В РФ по итогам Выборочного наблюдения Росстата уровень потребления соли среди взрослого населения в 2 раза превышает критически значимый в 5,0 г/сут. В 2013г потребление соли в РФ составило ~10,36 г/сут. (в пересчете с натрия — 4145,1 мг)³. Повторное исследование, проведенное в 2018г, продемонстрировало уже уровень потребления соли в 11,35 г/сут.⁴. Однако данные, представленные Росстатом, собраны методом суточного воспроизведения рациона питания и не учитывают количество соли, которое добавляет потребитель в уже приготовленное (готовое) блюдо непосредственно перед его приемом, тогда как привычка "досаливания" в российской популяции широко распространена — 40,5% [3].

Количественная оценка потребления соли является самой убедительной в качестве демонстрации выраженности проблемы в популяции, однако не всегда предоставляет практические шаги для решения. Коррекция рациона на практике происходит при его модификации, ограничении или увеличении потребления определенных групп

продуктов. Согласно данным экспертов ФГБУН "ФИЦ питания и биотехнологии" продуктами, источниками избыточного потребления (ИзбП) соли в питании россиян являются мясопродукты — в 35% случаев, хлебобулочные изделия — в 27%, молочные продукты — в 14%, рыбопродукты — в 14%, овощные и фруктовые консервы, соковая продукция — в 10%⁵.

Поэтому для совершенствования и актуализации превентивных мер к текущей ситуации важно не только владеть информацией о количественном уровне потребления соли, но и выделить продукты и блюда с высоким ее содержанием для разработки обоснованных и адресных профилактических программ по коррекции характера питания российского населения.

Цель исследования — изучить особенности высокого потребления соли в российской популяции по данным эпидемиологических исследований.

Материал и методы

Материалом для исследования послужили данные представительных выборок неорганизованного мужского и женского населения в возрасте 25-64 лет (21922 человек, 8372 мужчин и 13550 женщин) из 13 регионов РФ (Волгоградская, Вологодская, Воронежская, Ивановская, Кемеровская и Тюменская области, города Владивосток, Оренбург, Самара, Санкт-Петербург и Томск, республика Северная Осетия — Алания, Крас-

³ Федеральная служба государственной статистики. Итоги "Выборочного наблюдения рациона питания населения 2013 года". https://rosstat.gov.ru/free_doc/new_site/food1/survey0/index.html (20.10.2023).

⁴ Федеральная служба государственной статистики. Итоги "Выборочного наблюдения рациона питания населения 2018 года". https://rosstat.gov.ru/free_doc/new_site/food18/index.html (20.10.2023).

⁵ Цветовая индикация на маркировке пищевой продукции в целях информирования потребителей. Методические рекомендации. МР 2.3.0122-18. Москва, 2018. https://www.rospotrebнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=10127 (20.10.2023).

ноярский край), обследованных в 2013г в рамках много-центрового эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации). Исследование было одобрено Независимыми этическими комитетами ФГБУ "ГНИЦПМ" Минздрава России, ФГБУ "РКНПК" Минздрава России, ФГБУ "ФМИЦ им. В.А. Алмазова" Минздрава России и центров-соисполнителей. Подробная информация о формировании выборки, протоколе исследования и используемых методах обследования участников представлена в более ранней публикации [4]. Все обследованные лица подписали добровольное информированное согласие на участие в нем. Отклик, в целом, составил ~80%.

Для оценки питания и изучения пищевых привычек использовался стандартный вопросник частоты приема основных групп пищевых продуктов (красное мясо, птица, рыба и морепродукты, колбасные изделия и мясные деликатесы, соленья и маринованные продукты, крупы и макаронные изделия, сырые овощи и фрукты, бобовые, кондитерские изделия и сладости, молочные продукты: молоко, кефир, йогурт, сметана/сливки, творог, сыр) с 4 критериями частоты потребления — "не потребляю/редко"; "1-2 раза/мес."; "1-2 раза/нед." и "ежедневно/почти ежедневно". Оценка адекватности уровня потребления и соответствия рациону здорового питания определялись согласно критериям рекомендаций экспертов Всемирной организации здравоохранения⁶.

Потребление алкоголя оценивалось по вопроснику (Peasey A, et al., 2006) за последние 12 мес. по частоте и количеству их обычного приема однократно и за нед. Оценивалось потребление пива, сухого вина и шампанского, крепких напитков (водка, коньяк и др.). Проводился расчет потребления этанола в сутки суммарно для каждого вида алкогольной продукции. К категории "высокое потребление" были отнесены женщины, потребляющие 84 г, и мужчины, потребляющие 168 г чистого этанола в нед.; к категории "умеренное потребление" — женщины, потребляющие 42 г, и мужчины, потребляющие 84 г чистого этанола в нед.; к категории "малое потребление" — женщины, потребляющие <42 г, и мужчины, потребляющие <84 г этанола в нед.

В настоящий анализ также включены данные представительной выборки взрослого населения г. Москвы >18 лет, обследованные в рамках проведенного в 2019г исследования ЭГИДА-Москва для изучения распространенности факторов риска хронических неинфекционных заболеваний. Данное исследование было проведено по инициативе Департамента здравоохранения г. Москвы. Общее количество участников составило 4063 человек (40,9% мужчин и 59,1% женщин), отклик на исследование составил 78,1%. В исследовании ЭГИДА-Москва (Эпидемиологический мониторинг факторов риска и здоровья в мегаполисе) использовался вопросник международного исследования под эгидой ВОЗ — STEPS версия 3.2 и российского исследования ЭССЕ-РФ, который был разработан на основе адаптированных международных методик и апробирован в РФ. В вопроснике использовались вопросы как основных, так и расширенных

модулей STEPS⁷. Более подробная информация о формировании выборки, протоколе исследования и методах обследования была опубликована ранее [5].

ИзбП соли определялось при наличии одновременно в рационе 2-х из 3-х позиций: ежедневное потребление колбасных изделий и мясных деликатесов; ежедневное потребление солений и маринадов; досаливание уже приготовленного блюда непосредственно перед его потреблением.

Статус курения оценивался по ответу респондентов в категориях: никогда не курившие, отказавшиеся от привычки курения >12 мес. и курящие на момент проведения исследования.

Для оценки проявлений тревоги и депрессии применялся вопросник HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), значения в 0-7 баллов расценивались как отсутствие тревоги/депрессии, 8-10 баллов — наличие субклинически и ≥11 баллов — клинически выраженной тревоги/депрессии. Абдоминальное ожирение (АО) диагностировали при окружности талии ≥102 см у мужчин и ≥88 см у женщин.

Сахарный диабет (СД) 2 типа диагностировали при утвердительном ответе на вопрос "Говорил ли Вам врач, что у Вас имеется СД?" или при уровне глюкозы крови ≥7 ммоль /л. Наличие в анамнезе заболеваний и мозгового инсульта (МИ) и др. оценивалось по ответу респондента.

Статистическая обработка материала выполнена с помощью системы статистического анализа и извлечения информации — SAS (Statistical Analysis System (США), версия 9.03). Использованы методы описательной статистики. Проверка связи между категориальными данными проводилась с помощью критерия χ^2 Пирсона. Для множественной логистической регрессии использовалась функция glm среды R3.6.1 с оценкой отношения шансов (ОШ) и расчетом 95% доверительного интервала (ДИ). Показатели были стандартизованы по возрастной структуре населения Европы. Непрерывная переменная "возраст" была разделена на четыре группы по десятилетиям "25-34 лет" — референсная группа, "35-44 лет", "45-54 лет", "55-64 лет" и рассматривалась как категориальная. Критическим уровнем статистической значимости принят 0,05. С учетом половых особенностей характера питания статистическая обработка проводилась отдельно для групп мужчин и женщин.

Результаты

Распространенность ИзбП соли в российской популяции по оцениваемым критериям составила 49,3%, среди мужчин — 53 и 47% — среди женщин. Аналогичные показатели отмечены и в Московской выборке — 49,6% в общей популяции, 60,3% — среди мужчин и 41,9% — среди женщин (рисунок 1). Привычка досаливания готового блюда также широко распространена в популяции РФ — 40,5%, чаще отмечается среди мужчин — 47% и несколько реже среди женщин — 34,7%. Среди жителей

⁶ World Health Organization. Healthy diet. Fact sheets. WHO, 29 April 2020. <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet> (20.10.2023).

⁷ The WHO STEPwise approach to noncommunicable disease risk factor surveillance (STEPS). Geneva: World Health Organization; 2014. <https://www.who.int/ncds/surveillance/steps/en/> (20.10.2023).

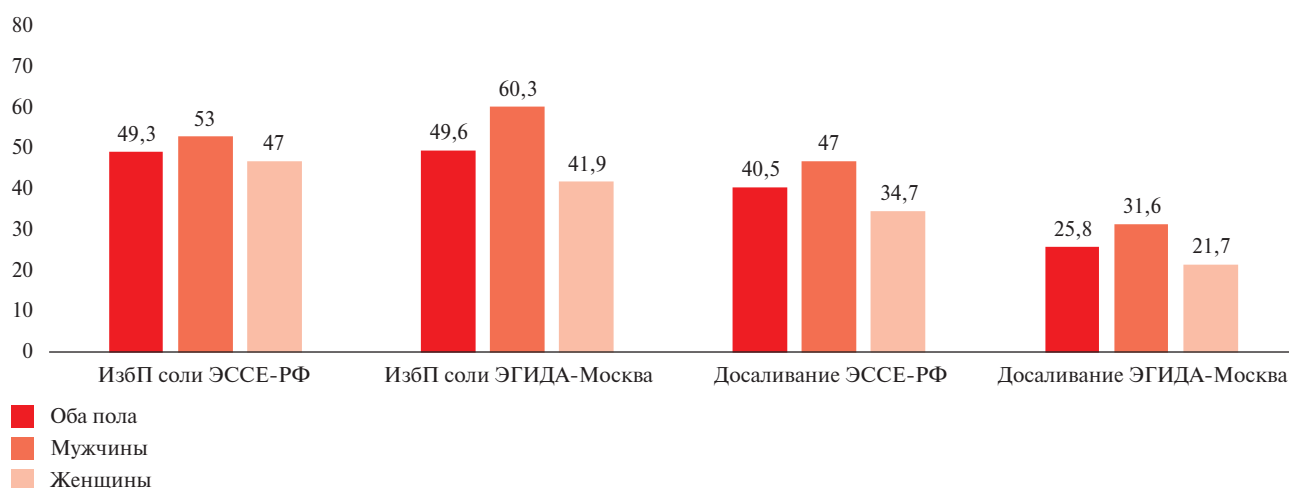


Рис. 1 Распространенность ИзбП соли и досаливания в российской и московской популяциях по данным исследований ЭССЕ-РФ и ЭГИДА-Москва.

Примечание: ИзбП — избыточное потребление, ЭГИДА-Москва — эпидемиологическое исследование распространенности факторов риска хронических неинфекционных заболеваний среди взрослого населения г. Москвы, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации.

Таблица 1

Распространенность ежедневного потребления мяскоколбасных изделий и солений, привычки досаливания готовой пищи и интегрального показателя ИзбП соли в регионах-участниках исследования ЭССЕ-РФ

	n	Ежедневное потребление		Привычка досаливания, %	ИзбП соли, %
		мяскоколбасных изделий, %	солений, %		
Владивосток	2146	20,9	7,8	38,4	42,19
Владикавказ	1639	8,9	10,6	47,2	52,45
Волгоград	1471	23,5	17,3	53,8	61,06
Вологда	1617	21,5	9,8	44,4	48,69
Воронеж	1585	21,9	17,3	34,9	45,9
Иваново	1872	33,7	6,5	48,2	50,72
Кемерово	1611	27,4	8,9	41,0	45,19
Красноярск	2107	23,6	7,1	44,2	47,89
Оренбург	1588	25,2	13,4	40,6	44,89
Самара	1521	25,6	6,0	54,1	56,36
Санкт-Петербург	1578	16,6	6,6	43,5	46,60
Томск	1588	17,7	6,3	46,9	50,22
Тюмень	1600	29,3	16,2	36,5	46,88
РФ	21 923	22,5	10,2	40,5	49,3

Примечание: ИзбП — избыточное потребление, РФ — Российская Федерация.

г. Москвы данная привычка менее выражена, хотя и встречается у каждого четвертого жителя мегаполиса (25,8%): у 31,6% мужчин и у 21,7% женщин.

Распространенность ИзбП соли и позиции, формирующие суммарный показатель по регионам, представлены в таблице 1.

В рационе россиян отмечается избыточное присутствие продуктов с высоким содержанием соли. Так, ежедневное потребление солений выявляется у каждого десятого россиянина, а регулярное (ежедневное и 1-2 раза/нед.) — у 42,3% населения. Наблюдается высокое потребление и переработан-

ных продуктов из красного мяса, регулярное присутствие которых в рационе еще выше, чем солений.

Следует отметить, что, несмотря на наличие вариативности показателя ИзбП соли между регионами, этот диапазон для большинства регионов не широкий и укладывается в коридор от 42,19% в Приморском крае до 52,45% в г. Владикавказ, с единичным пиком в 61,06% в г. Волгоград. Аналогичная ситуация наблюдается и в отношении привычки досаливания готовой пищи, где показатель распространенности сгруппирован в диа-

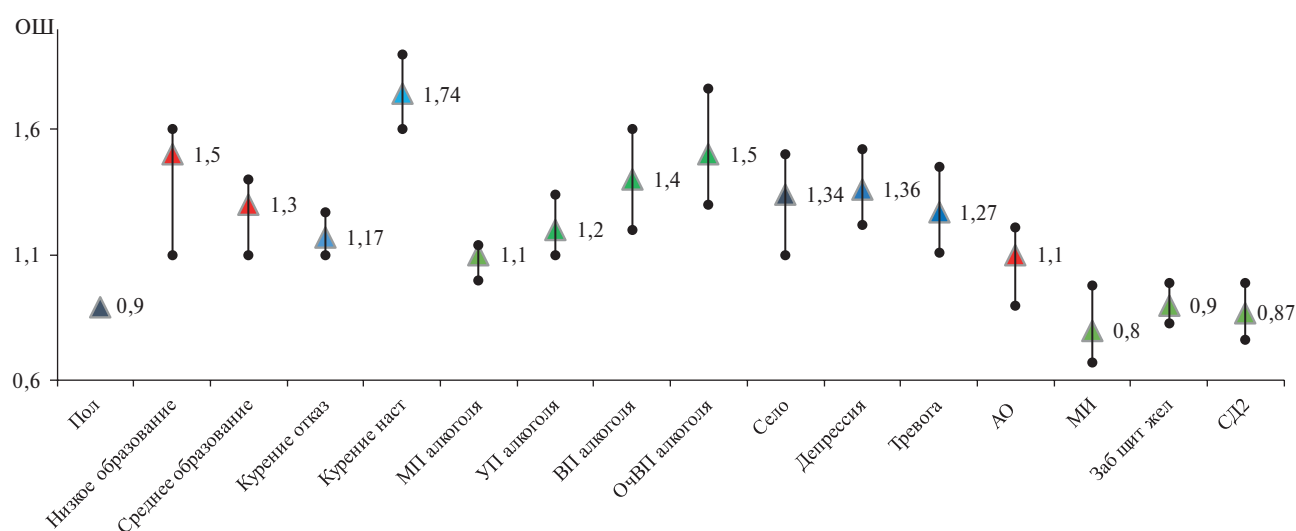


Рис. 2 Ассоциации ИзбП соли с социально-демографическими показателями, факторами риска ССЗ и заболеваниями в российской популяции (референс — женский пол, высшее образование, отсутствие курения и потребления алкоголя, проживание в городе, отсутствие заболеваний, $p < 0,0001$, данные представлены в виде ОШ и 95% ДИ).

Примечание: АО — абдоминальное ожирение, ДИ — доверительный интервал, Заб щит жел — заболевания щитовидной железы, МИ — мозговой инсульт, МП — малое потребление, ОШ — отношение шансов, ОчВП — очень высокое потребление, СД2 — сахарный диабет 2 типа, УП — умеренное потребление.

Таблица 2

Ассоциации потребления соли и ее пищевых источников
с возрастом по данным исследования ЭССЕ-РФ*

	35-44 года ¹		45-54 года ²		55-64 года ³		p
	ОШ	95% ДИ	ОШ	95% ДИ	ОШ	95% ДИ	
Мясоколбасные изделия и деликатесы							
Мужчины	0,9	0,77-1,05	0,84	0,72-0,97	0,83	0,71-0,97	p ¹ =0,196; p ² =0,022; p ³ =0,017
Женщины	1,08	0,93-1,25	1,07	0,93-1,23	0,86	0,74-1,0	p ¹ =0,323; p ² =0,360; p ³ =0,043
Соления и маринады							
Мужчины	0,93	0,74-1,17	1,06	0,86-1,31	1,04	0,83-1,3	p ¹ =0,553; p ² =0,586; p ³ =0,729
Женщины	1,15	0,92-1,44	1,25	1,02-1,54	1,28	1,04-1,58	p ¹ =0,222; p ² =0,034; p ³ =0,021
ИзбП соли							
Мужчины	1,07	0,93-1,24	1,1	0,95-1,27	1,04	0,9-1,2	p ¹ =0,341; p ² =0,191; p ³ =0,628
Женщины	0,93	0,82-1,05	1,07	0,96-1,2	0,97	0,87-1,1	p ¹ =0,219; p ² =0,226; p ³ =0,671
Досаливание							
Мужчины	1,14	0,99-1,31	1,11	0,97-1,28	1,06	0,92-1,22	p ¹ =0,067; p ² =0,120; p ³ =0,431
Женщины	0,85	0,76-0,97	0,95	0,85-1,07	0,96	0,85-1,08	p ¹ =0,012; p ² =0,399; p ³ =0,477

Примечание: * — группа "25-34 года" — референс, выполнена поправка на образование, семейный статус, уровень достатка, тип поселения, регион проживания. ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов.

пазоне от 36,5% в г. Тюмень до 54,1% в г. Самара. Схожее распределение отмечается и по показателю распространенности ежедневного потребления мясопереработанной продукции (колбасных изделий и мясных деликатесов), укладывающееся в коридор значений 16,6-27,4%, но с двумя выбивающимися точками: пиком показателя в 33,7% в г. Иваново и с более низким результатом в 8,9% в г. Владикавказ. Показатели же потребления солений и маринадов сгруппировались в две группы: до 10% и >10%. Примечательно, что показатели распространенности потребления солений из второй группы реги-

онов (>10%) более чем в 2 раза выше аналогичных значений из первой группы (до 10%).

В целом следует акцентировать, что привычка потребления соли и продуктов с ее высоким содержанием в российской популяции очень распространена, но имеет умеренную вариабельность между регионами, что свидетельствует о ее выраженной устойчивости в характере питания населения. Несколько меньшие показатели потребления продуктов с высоким содержанием соли отмечаются в регионах, расположенных около акваторий, это — г. Санкт-Петербург и Приморский край,

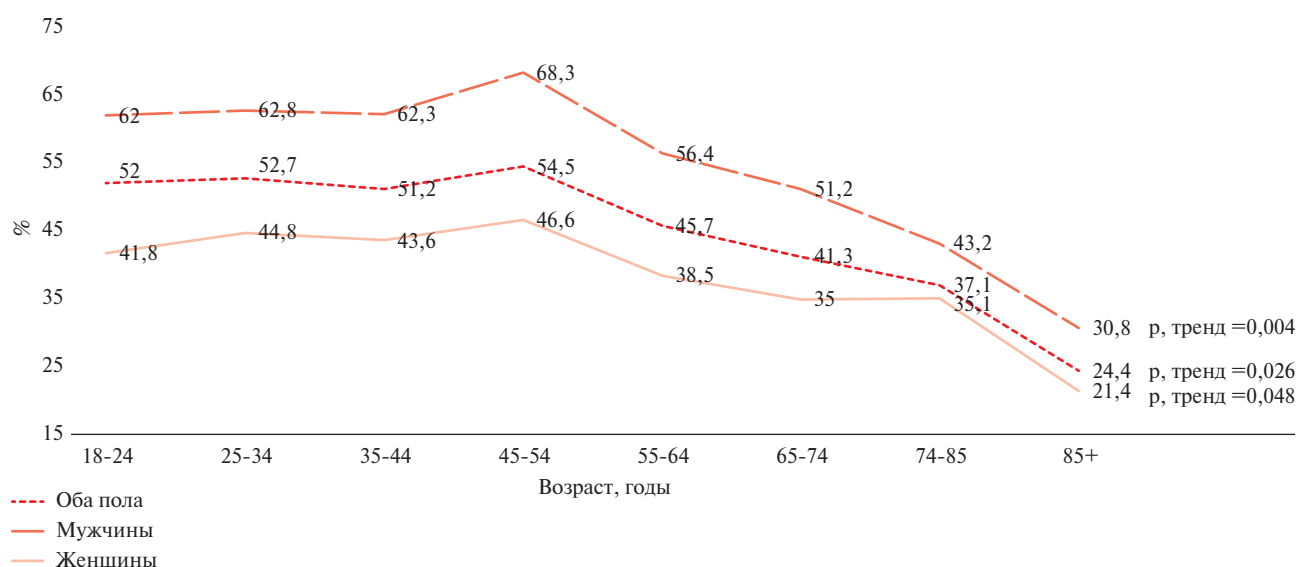


Рис. 3 Распространенность ИзбП соли в Московской выборке.

Таблица 3

Частота привычки досаливания готового блюда среди москвичей

Возраст, годы	Оба пола			Мужчины			Женщины		
	n	%	95% ДИ	n	%	95% ДИ	n	%	95% ДИ
18-24	271	23,3	12,8-33,7	137	28,5	14,3-42,6	134	17,9	2,6-33,3
25-34	1005	26,4	21,1-31,7	443	32,3	24,6-39,9	562	21,7	14,4-29,0
35-44	852	27,6	21,9-33,3	363	34,7	26,4-43,1	489	22,3	14,5-30,1
45-54	629	30,4	23,9-36,9	230	37,4	27,2-47,6	399	26,3	17,9-34,7
55-64	661	23,8	17,1-30,4	266	27,8	17,6-38,1	395	21,0	12,3-29,8
65-74	426	21,8	13,4-30,2	166	26,5	13,5-39,6	260	18,9	7,9-29,8
75-84	178	21,4	8,3-34,4	44	25,0	0,0-50,6	134	20,2	5,0-35,3
85+	41	12,2	0,0-40,9	13	15,4	0,0-65,4	28	10,7	0,0-45,7
18-75+	4063	25,8	23,1-28,4	1662	31,6	27,6-35,6	2401	21,7	18,2-25,3
*18-75+	4063	25,8	23,1-28,4	1662	31,5	27,5-35,5	2401	21,6	18,1-25,2

Примечание: * — показатели стандартизованы по возрастной структуре населения Европы. ДИ — доверительный интервал.

а также в г. Владикавказ. Однако это не прослеживается в привычке досаливания пищи.

Ассоциации ИзбП соли с социально-демографическими показателями, факторами риска и заболеваниями представлены на рисунке 2. Положительные ассоциации ИзбП соли отмечены с мужским полом, уровнем образования, курением, потреблением алкоголя, проживанием в сельской местности, тревогой и депрессией, наличием АО. Отрицательные ассоциации ИзбП соли выявлены с заболеванием щитовидной железы, перенесенным МИ и наличием СД 2 типа.

Обращает внимание более высокая частота ИзбП соли у лиц с низким уровнем образования. У лиц с более высоким потреблением алкоголя наблюдается и более высокая частота ИзбП соли. Среди лиц, отказавшихся от курения, отмечается более низкая частота ИзбП соли, но выше, чем у лиц, никогда не куривших. Также привлекает

внимание и более высокий показатель ИзбП соли у лиц с психосоциальными факторами риска, в частности с клиническими проявлениями тревоги и депрессии.

Значимых ассоциаций ИзбП соли в общей популяции с дислипидемией, гипергликемией и гиперурикемией выявлено не было.

С возрастом в рационе россиян уменьшается доля потребления продуктов с высоким содержанием соли, в частности мяскоколбасных изделий (таблица 2). Потребление же солений уменьшается только в рационе женщин в старших возрастных группах. Однако привычка досаливания пищи остается практически без изменений, значимые различия наблюдаются только в группе 35-44 года со снижением ее частоты на 15% среди женщин и увеличением на 14% у мужчин данного возраста. Такие небольшие изменения в потреблении основных источников высокого поступления соли в ра-

Таблица 4

Ассоциации потребления соли и ее пищевых источников
с семейным статусом по данным исследования ЭССЕ-РФ*

Семейное положение	Мужчины				Женщины			
	ОШ	95% ДИ	χ^2	p	ОШ	95% ДИ	χ^2	p
Мясоколбасные изделия и деликатесы (ежедневное потребление)								
Вдовец/вдова	0,71	0,48-1,07	2,09	0,1479	1,03	0,90-1,18	0,33	0,566
Разведен, живут отдельно	0,89	0,74-1,09	0,01	0,9163	0,98	0,87-1,11	3,98	0,046
Женат/гражданский брак	0,97	0,85-1,11	2,34	0,1263	1,23	1,12-1,36	33,62	<0,001
Соления, маринады (ежедневное потребление)								
Вдовец/вдова	0,90	0,60-1,36	0,51	0,4738	1,11	0,97-1,27	0,86	0,354
Разведен, живут отдельно	1,01	0,83-1,22	0,001	0,9699	1,021	0,91-1,16	0,99	0,320
Женат/гражданский брак	1,13	0,99-1,28	3,63	0,0567	1,13	1,02-1,25	4,74	0,029
Досаливание								
Вдовец/вдова	0,61	0,18-2,06	0,85	0,3552	1,5	1,00-2,25	6,09	0,014
Женат/гражданский брак	1,03	0,69-1,55	0,47	0,4924	0,99	0,72-1,36	1,34	0,247
Не был женат/замужем	1,15	0,69-1,89	1,18	0,2782	0,96	0,64-1,44	1,05	0,305
ИзбП соли								
Вдовец/вдова	0,89	0,57-1,41	0,29	0,5913	0,96	0,83-1,11	2,37	0,124
Женат/гражданский брак	0,97	0,82-1,15	0,01	0,9051	1,12	1,01-1,23	6,91	0,009
Не был женат/замужем	1,05	0,85-1,29	0,88	0,3476	1,07	0,94-1,22	0,73	0,394

Примечание: * — референс — лица, проживающие раздельно или находящиеся в разводе, выполнена поправка на возраст, образование, достаток, тип поселения и регион проживания. ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, ИзбП — избыточное потребление.

цион не отражаются в изменении интегрального показателя в целом — ИзбП соли, по которому возрастных различий не отмечается.

Иные результаты получены в исследовании ЭГИДА-Москва, в котором возрастные различия меньшей частоты ИзбП соли в рационе москвичей в более старших возрастах, прослеживается четко, как среди мужчин, так и среди женщин, начиная с 55-64 лет (рисунок 3). Несмотря на то, что частота ИзбП соли среди москвичей в 2 раза меньше, она все равно остается высокой и отмечена в рационе у каждого третьего мужчины и каждой пятой женщины. Однако в целом потребление соли среди взрослого населения г. Москвы меньше, чем в общей популяции России. Следует отметить, что в отличие от возрастной разницы в частоте интегрального показателя ИзбП соли в целом, привычка досаливания готового блюда среди москвичей не зависит от возраста, как и в общероссийской популяции (таблица 3).

Примечательно, что значительная доля москвичей (38,7%) согласны с тем, что ИзбП соли оказывает значимый негативный эффект на состояние здоровья (42,7% женщин и 32,9% мужчин).

В российской популяции, независимо от пола, при анализе с учетом уровня достатка, не было выявлено значимых различий в частоте ИзбП соли в целом, так и ее пищевых источников, и привычки досаливания готовой пищи.

При анализе данных исследования ЭССЕ-РФ с учетом семейного положения было выявлено, что

замужние женщины чаще (на 12%) имеют в рационе ИзбП соли (таблица 4), преимущественно за счет более частого потребления переработанных продуктов. Несмотря на то, что частота досаливания выше на 50% среди женщин, потерявших супруга, это не повлияло на интегральный показатель ИзбП соли в целом и значимых различий по ИзбП соли в данной группе не отмечено.

Обсуждение

На современном этапе развития общества и при существующем характере питания высокое потребление соли стало главным пищевым фактором, значимо оказывающим негативное влияние на здоровье населения и продолжительность жизни. Для здоровья российской популяции это остается актуальным и именно по этой причине компонент "ИзбП соли" включен в расчет интегрального показателя "Индекс Здорового образа жизни" [6].

Проведенный в настоящем исследовании анализ продемонстрировал высокую распространенность ИзбП соли в российской популяции, в т.ч. и среди жителей г. Москвы, среди которых частота ИзбП соли аналогична общероссийскому показателю. Результаты анализа согласуются с данными Федеральной службы государственной статистики (Росстат), неоднократно в своих наблюдениях показывающей высокий уровень потребления соли^{3,4}. Однако результаты крупного российского исследования, проведенного по модифицированной методике STEPS (представительная выборка 22 регионов

РФ, 39598 человек >18 лет), отметили значительно меньшую распространенность ИзбП соли среди взрослого. Выявлено ИзбП соли только у 28,6% общей популяции (32,1% мужчин и 25,8% женщин) [7]. Несмотря на то, что во всех приведенных исследованиях использовался частотный метод изучения характера питания, пищевые позиции Вопросников во многом различались и критерии ИзбП соли в исследовании по методике STEPS не учитывали потребление мясколбасных изделий, ежедневное потребление которых в РФ значительное, как и вклад в общее содержание соли в рационе.

Привычка досаливания готового блюда при проведении анализа рассматривается отдельно, поскольку является характерной чертой пищевого поведения и конкретной целью при коррекции ИзбП соли в целом. Результаты исследования выявили и высокую распространенность привычки досаливания в российской и московской популяциях среди лиц обоего пола, практически не зависящую от возраста.

Отмечено, что на современном этапе остаются актуальными ассоциации ИзбП соли с социально-демографическими показателями, с наличием хронических неинфекционных заболеваний и поведенческими факторами риска их развития. Так, анализ результатов исследований ЭССЕ-РФ, и ЭГИДА-Москва продемонстрировал половые различия в потреблении соли, у мужчин оно выше. Подобный характер потребления соли отмечен и в исследовании по методике STEPS [7], и в наблюдении Росстата за 2013г: 13,26 г (5305,7 мг натрия) среди мужчин и 9,03 г (3611,1 мг натрия) среди женщин³.

В исследовании ЭССЕ-РФ не было отмечено возрастной зависимости снижения интегрального показателя ИзбП соли в рационе, несмотря на значимое снижение потребления переработанных продуктов. Вероятно, это связано с отсутствием изменений в частоте привычки досаливания, остающейся неизменной с возрастом. Привычка досаливания остается стабильной и по результатам исследования ЭГИДА-Москва, однако возрастной тренд снижения ИзбП соли в рационе москвичей значим. Данные исследования по методике STEPS также выявили снижение распространенности ИзбП соли с увеличением возраста обследованных [7]. Такая ассоциация согласуется и с данными Росстата, которые отмечают снижение потребления соли с 11,17 г (4469,7 мг натрия) в трудоспособном возрасте 25-64 года до 9,63 г (3852,5 мг натрия) в возрасте старше 65 лет в 2013г и с 12,03 г до 9,9 г в аналогичных группах в 2018г^{3,4}. Следует подчеркнуть, что метод оценки питания играет ключевую роль, и конечно, использование частотного метода не всегда позволяет отследить такие небольшие изменения в уровне потребления соли в отличие от ди-

намики количественных показателей, получаемых при применении метода суточного воспроизведения рациона⁸ [8].

При анализе результатов исследования ЭССЕ-РФ отмечена положительная ассоциация с уровнем образования без различий по полу, которая прослеживается в отношении снижения потребления как продуктов глубокой переработки, так и привычки досаливания готовой пищи [9]. Образовательный статус является независимым маркером сердечно-сосудистого риска для российской популяции, и потому отмеченная ассоциация позволяет надеяться на положительный эффект коррекции ИзбП соли при проведении профилактических мероприятий, как это уже и было продемонстрировано в Московском профилактическом проекте по оценке 5- и 10-летнего риска смерти после коррекции пищевых привычек у мужчин трудоспособного возраста [10].

Как и в результатах Выборочного наблюдения Росстата, в настоящем анализе не было выявлено различий в потреблении соли и уровня достатка, в отличие от анализа с учетом типа поселения. Исследование Росстата не проследило отличий в содержании соли в рационе жителей города и села ни в 2013г, ни в 2018г (4120,0 мг и 4218 мг натрия; 11,32 г и 11,41 г добавленной соли, соответственно)^{3,4}. Однако в настоящем анализе и в более ранней публикации различия были выявлены; вероятно, это связано с тем, что сельчане больше потребляют заготовительной продукции, где соль является основным элементом консервации [11].

Выявленная по результатам настоящего анализа региональная вариабельность выражена умеренно, что согласуется с данными Росстата. Небольшая разница в уровне соли среди лиц, проживающих в отдельных природно-климатических зонах, была отмечена в 2013г по данным Выборочного наблюдения за рационом россиян. Так, минимальное потребление составило 9,99 г (3996,2 мг натрия) в Первой зоне, а максимальное — 11,08 г (4430,0 мг натрия) — в Третьей^{3,4}.

Очень умеренное снижение частоты ИзбП соли (на 10-15%) отмечено лишь в ограниченных группах лиц, имеющих заболевания. Так, только мужчины с артериальной гипертензией, принимающие антигипертензивные препараты, женщины с МИ и мужчины с СД 2 типа имеют меньшую частоту ИзбП соли на 10, 29 и 34%, соответственно, по сравнению с лицами без этих заболеваний [12, 13]. Лица, приверженные к вегетарианским типам рациона, тоже имеют значимо меньшую частоту ИзбП соли и привычки досаливания пищи, тем не

⁸ FAO. 2018. Dietary Assessment. A resource guide to method selection and application in low resource settings. Rome. <https://www.fao.org/3/i9940en/i9940en.pdf> (26.10.2023).

менее, она все-таки отмечена у каждого третьего [14]. У всех других групп населения контроль за потреблением соли отсутствует. Такая ситуация согласуется с данными Росстата за 2013г. Так, лица, назвавшие себя вегетарианцами, за счет исключения из рациона, прежде всего продуктов переработанного красного мяса, имели более низкий уровень потребления соли — 6,4 г (2546,2 мг натрия), чем лица, находящиеся на смешанном рационе — 10,8 г соли (4304 мг). Также отмечается небольшая разница в уровне потребления соли среди лиц, имеющих заболевания. Лица с повышенным артериальным давлением, СД 2 типа, МИ и остеопорозом в анамнезе, потребляли натрия с пищей в количестве: 4113,7; 3896,1; 3859,5 и 3868,4 мг натрия, соответственно, тогда как остальные ("здоровые") респонденты потребляли 4145,1 мг натрия^{3,4}.

Суммируя полученные данные, следует отметить, что в российской популяции отмечена высокая распространенность ИзбП соли и привычки досаливания, которые мало зависят от возраста и имеют умеренную вариабельность между регионами, что может свидетельствовать об устойчивости привычки потребления соли среди населения. Это подтверждается и анализом с использованием главных компонент, и выделением основных эмпирических пищевых моделей среди взрослого населения РФ. Наряду с Мясной и Разумной была выявлена, и отдельная модель Солевая, характери-

зующая высокую приверженность к потреблению соли среди населения России и сопоставимая по распространенности с остальными моделями [15]. Это еще раз подтверждает корректность результатов проведенного анализа и подчеркивает значимость существующей ситуации в отношении ИзбП соли.

Заключение

Результаты проведенного исследования продемонстрировали актуальность проблемы ИзбП соли в российской популяции, позволили выявить высокую ее распространенность, подтвердили сохраняющиеся ассоциации с социально-демографическими показателями, поведенческими факторами риска и заболеваниями, отразили региональные аспекты.

Данные анализа позволили получить комплексную эпидемиологическую характеристику привычки потребления соли в российской популяции, выделить на современном этапе приоритетные моменты коррекции рациона и адресные контингенты лиц (курильщики, лица с клиническими проявлениями депрессии и тревоги, а также лица, потребляющие алкоголь) для групповой и популяционной профилактики.

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

Литература/References

1. Balanova YuA, Shalnova SA, Kutsenko VA, et al on behalf of the ESSE-RF study participants. Contribution of hypertension and other risk factors to survival and mortality in the Russian population. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):3003. (In Russ.) Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Куценко В.А. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Вклад артериальной гипертензии и других факторов риска в выживаемость и смертность в российской популяции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):3003. doi:10.15829/1728-8800-2021-3003.
2. GBD 2017 Diet Collaborators. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2019;393:1958-72. doi:10.1016/S0140-6736(19)30041-8.
3. Karamnova NS, Shalnova SA, Deev AD, et al. on behalf of the study team ESSE-RF. Nutrition characteristics of adult inhabitants by ESSE-RF study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(4):61-6. (In Russ.) Карамнова Н.С., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Характер питания взрослого населения по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018;17(4):61-6. doi:10.15829/1728-8800-2018-4-61-66.
4. Scientific Organizing Committee of the ESSE-RF. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2013;16(6):25-34. (In Russ.) Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердеч-
5. Drapkina OM, Shalnova SA, Nikonov EL, et al. Epidemiological monitoring of risk and health factors in a metropolis (AEGIDA-Moscow). *Socio-demographic characteristics of the population. Profilakticheskaya Meditsina*. 2020;23(1):69-76. (In Russ.) Драпкина О.М., Шальнова С.А., Никонов Е.Л. и др. Эпидемиологический мониторинг факторов риска и здоровья в мегаполисе (ЭГИДА-МОСКВА). Социально-демографические характеристики населения. *Профилактическая медицина*. 2020;23(1):69-76. doi:10.17116/profmed20202301169.
6. Shalnova SA, Balanova YuA, Deev AD, et al. Integrated assessment of adherence to a healthy lifestyle as a way of monitoring the effectiveness of preventive measures. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2018;21(4):65-72. (In Russ.) Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Деев А.Д. и др. Интегральная оценка приверженности здоровому образу жизни как способ мониторинга эффективности профилактических мер. *Профилактическая медицина*. 2018;21(4):65-72. doi:10.17116/profmed201821465.
7. Balanova YuA, Kapustina AV, Shalnova SA, et al. Behavioral risk factors in the Russian population: results of a survey using a modified methodology STEPS. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2020;23(5):50-60. (In Russ.) Баланова Ю.А., Капустина А.В., Шальнова С.А. и др. Поведенческие факторы риска в российской популяции: результаты обследования по модифицированной методологии STEPS. *Профилактическая медицина*. 2020;23(5):50-60. doi:10.17116/profmed20202305150.

8. Karamnova NS, Izmailova OV, Shvabskaia OB. Nutrition research methods: usage cases, possibilities, and limitations. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2021;24(8):109-16. (In Russ.) Карамнова Н.С., Измайлова О.В., Швабская О.Б. Методы изучения питания: варианты использования, возможности и ограничения. *Профилактическая медицина*. 2021;24(8):109-16. doi:10.17116/profmed202124081109.
9. Karamnova NS, Maksimov SA, Shalnova SA, et al. Educational and nutritional status of the adult population of the Russian Federation. The results of an epidemiological study ESSE-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(5):80-9. (In Russ.) Карамнова Н.С., Максимов С.А., Шальнова С.А. и др. Образовательный статус и характер питания взрослого населения РФ. Результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(5):80-9. doi:10.15829/1728-8800-2019-5-80-89.
10. Kalinina AM. Multifactorial primary prevention of coronary heart disease in middle-aged men and its effectiveness (10-year follow-up). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(1):6-17. (In Russ.) Калинина А.М. Многофакторная первичная профилактика ишемической болезни сердца у мужчин среднего возраста и ее эффективность (10-летнее наблюдение). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014;10(1):6-17. doi:10.20996/1819-6446-2014-10-1-6-17.
11. Karamnova NS, Shalnova SA, Tarasov VI, et al. Urban and rural dietary patterns: are there differences? The results of the ESSE-RF epidemiological study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(4):77-85. (In Russ.) Карамнова Н.С., Шальнова С.А., Тарасов В.И. и др. Городская и сельская модели питания: есть ли различия? Результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(4):77-85. doi:10.15829/1728-8800-2019-4-77-85.
12. Karamnova NS, Maksimov SA, Shalnova SA, et al. Hypertension and dietary patterns of the adult population. Results of the Russian epidemiological study ESSE-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2570. (In Russ.) Карамнова Н.С., Максимов С.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертония и характер питания взрослой популяции. Результаты российского эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(5):2570. doi:10.15829/1728-8800-2020-2570.
13. Karamnova NS, Rytova AI, Shvabskaya OB, et al. Associations of eating and drinking habits with cardiovascular disease and diabetes in the adult population: data from the ESSE-RF epidemiological study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2982. (In Russ.) Карамнова Н.С., Рытова А.И., Швабская О.Б. и др. Ассоциации привычек питания и употребления алкоголя с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом во взрослой популяции. Результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):2982. doi:10.15829/1728-8800-2021-2982.
14. Drapkina OM, Karamnova NS, Maksimov SA, et al. Vegetarian diets: prevalence in the Russian population, regional accents and associations with risk factors for cardiovascular diseases. Results of epidemiological studies ESSE-RF, ESSE-RF2 and ESSE-RF3. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(8S):3794. (In Russ.) Драпкина О.М., Карамнова Н.С., Максимов С.А. и др. Вегетарианские рационы: распространенность в российской популяции, региональные акценты и ассоциации с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты эпидемиологических исследований ЭССЕ-РФ, ЭССЕ-РФ2 и ЭССЕ-РФ3. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023; 2023;22(8S):3794. doi:10.15829/1728-8800-2023-3794. EDN PRDHTE.
15. Maksimov S, Karamnova N, Shalnova S, Drapkina O. Socio-demographic and regional determinants of dietary patterns in Russia. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(1):328. doi:10.3390/ijerph17010328.

Качественные методы исследования в изучении проблем вакцинации взрослого населения: актуальность и дизайн

Лопатина М. В.¹, Кригер Е. А.², Кудрявцев А. В.², Яковлева В. А.³, Низовцева Т. Р.²,
Концевая А. В.¹, Драпкина О. М.¹

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ²ФГБОУ ВО "Северный государственный медицинский университет" Минздрава России. Архангельск; ³ФГАОУ ВО "Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы". Москва, Россия

Вакцинация населения — эффективная мера борьбы с инфекционными заболеваниями. Отмечается увеличение доли взрослого населения, восприимчивого к контролируемым инфекциям, что подтверждается возникновением вспышек заболеваний со значительной вовлеченностью в эпидемический процесс лиц >18 лет. Для изучения влияния этих факторов на поведение в отношении вакцинации применяются качественные методы исследования.

Цель. Разработать и представить дизайн качественного исследования для выявления факторов, препятствующих или способствующих вакцинации взрослого населения.

Материал и методы. С использованием подхода, предложенного Всемирной организацией здравоохранения по адаптации программ иммунизации, и инструмента "Потенциал — Возможности — Мотивация — Поведение" (Capability — Opportunity — Motivation — Behavior, COM-B), адаптированного в ряде стран для изучения вопросов вакцинации, а также метода быстрого анализа результатов (Rapid Assessment Process), планируется проведение исследования в 3-х субъектах Российской Федерации с применением качественных методов — фокус-группа и глубинное личное интервью в двух целевых группах: население и медицинские работники. Для отбора участников исследования в возрасте ≥18 лет применяется метод целенаправленной выборки.

Результаты. Разработан дизайн качественного исследования, включающий: выбор целевых групп населения, разработку плана обсуждения, тренинг аналитической группы, апробацию методики и вопросов на представителях целевых групп населения, сбор, анализ данных, разработку рекомендаций и мер вмешательства.

Заключение. Качественные методы исследования позволяют выявить факторы, препятствующие или способствующие вакцинации. На основании полученных результатов будет разработана

образовательная программа для медицинских работников, включающая подходы к коммуникации с населением о вакцинации. Разработанный и представленный дизайн качественного исследования может быть использован исследователями и специалистами в области укрепления общественного здоровья, а также лицами, принимающими решения, для изучения поведения населения в возрасте ≥18 лет в отношении вакцинации.

Ключевые слова: вакцинация, население в возрасте ≥18 лет, медицинские работники, качественные методы исследования, дизайн исследования, Российская Федерация.

Отношения и деятельность: нет.

Благодарность. Благодарность экспертам Европейского регионального бюро ВОЗ, разработчикам инструмента COM-B в контексте вакцинации Dr. Brett Craig and Dr. Siff Malu Nielsen за консультации и методическую поддержку при подготовке к исследованию.

Поступила 31/10-2023

Рецензия получена 15/11-2023

Принята к публикации 06/12-2023



Для цитирования: Лопатина М. В., Кригер Е. А., Кудрявцев А. В., Яковлева В. А., Низовцева Т. Р., Концевая А. В., Драпкина О. М. Качественные методы исследования в изучении проблем вакцинации взрослого населения: актуальность и дизайн. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(12):3833. doi:10.15829/1728-8800-2023-3833. EDN ICFNRA

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: MLOpatina@gnicpm.ru

[Лопатина М. В. — к.м.н., магистр общественного здоровья, руководитель лаборатории интегрированных программ профилактики отдела укрепления общественного здоровья, ORCID: 0000-0001-6572-0592, Кригер Е. А. — к.м.н., доцент, н.с. международного центра научных компетенций ЦНИЛ, доцент кафедры инфекционных болезней, ORCID: 0000-0001-5179-5737, Кудрявцев А. В. — зав. международным центром научных компетенций ЦНИЛ, ORCID: 0000-0001-8902-8947, Яковлева В. А. — магистрант магистратуры кафедры биохимии медицинского института, ORCID: 0009-0006-1590-7598, Низовцева Т. Р. — ассистент кафедры психиатрии и клинической психологии, ORCID: 0009-0003-0962-1532, Концевая А. В. — д.м.н., доцент, зам. директора по научной и аналитической работе, ORCID: 0000-0003-2062-1536, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава России, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Qualitative research methods in studying the problems of adult population vaccination: relevance and design

Lopatina M. V.¹, Krieger E. A.², Kudryavtsev A. V.², Yakovleva V. A.³, Nizovtseva T. R.², Kontsevaya A. V.¹, Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Northern State Medical University. Arkhangelsk; ³Peoples' Friendship University of Russia. Moscow, Russia

Vaccination is an effective tool to control infectious diseases at the population level. There is an increase in the proportion of the adult population vulnerable to controlled infections, which is confirmed by the emergence of disease outbreaks involving population aged ≥ 18 years. Qualitative research methods are used to explore factors influencing vaccination behavior.

Aim. To develop and present a qualitative study design to study barriers and drivers for vaccination in adults.

Material and methods. The World Health Organization (WHO) approach of Tailoring Immunization Programs (TIP), Capability-Opportunity-Motivation-Behavior (COM-B) tool, developed by the WHO and adapted in several countries to study vaccination issues, and the Rapid Assessment Process method were chosen and adapted for conducting a study in three Russian regions. The qualitative methods selected are focus groups and in-depth personal interviews in two target groups of adults and medical workers. A purposive sampling method will be used to select population participants aged ≥ 18 years.

Results. A qualitative research design was developed, including the following steps: selecting target populations, developing a discussion plan, training the analytical group, testing the methodology and questions in the target groups, collecting and analyzing data, developing recommendations and interventions.

Conclusion. Qualitative research methods are preferable for identifying vaccination barriers and drivers. Based on the results obtained, an educational program for health workers will be developed, including

communicating approaches to be used with patients when discussing vaccination matters. The qualitative research design developed and presented can be used by researchers, public health professionals, and decision-makers to study vaccination behavior among adults.

Keywords: vaccination, population aged ≥ 18 years, medical workers, qualitative research methods, study design, Russian Federation.

Relationships and Activities: none.

Acknowledgments. The authors are grateful to the experts of the WHO Regional Office for Europe, developers of the COM-B model for vaccination Dr. Brett Craig and Dr. Siff Malue Nielsen for consultations and methodological support.

*Corresponding author: M.Lopatina@gnicpm.ru

Received: 31/10-2023

Revision Received: 15/11-2023

Accepted: 06/12-2023

For citation: Lopatina M. V., Krieger E. A., Kudryavtsev A. V., Yakovleva V. A., Nizovtseva T. R., Kontsevaya A. V., Drapkina O. M. Qualitative research methods in studying the problems of adult population vaccination: relevance and design. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(12):3833. doi:10.15829/1728-8800-2023-3833. EDN ICFNRA

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ФГ — фокус-группа, COVID-19 — CoRoNa Virus Disease 2019 (коронавирусная инфекция 2019г), COM-B — Capability — Opportunity — Motivation — Behavior (Потенциал — Возможности — Мотивация — Поведение), RAP — Rapid Assessment Process (метод быстрого анализа результатов обсуждений), TIP — Tailoring Immunization Programs (подход ВОЗ по адаптации программ иммунизации).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Вакцинация — эффективная мера борьбы с инфекционными заболеваниями.
- Отмечается увеличение восприимчивости населения в возрасте ≥ 18 лет к контролируемым инфекциям, что подтверждается возникновением вспышек заболеваний.

Что добавляют результаты исследования?

- Планируется проведение исследования в 3-х субъектах Российской Федерации для изучения поведения населения в возрасте ≥ 18 лет в отношении вакцинации с применением качественных методов.
- Разработанный дизайн качественного исследования с использованием инструмента "Потенциал — Возможности — Мотивация — Поведение" позволит выявить факторы, препятствующие или способствующие вакцинации.
- На основании полученных результатов будет разработана образовательная программа для медицинских работников, включающая подходы к коммуникации с населением о вакцинации.

Key messages

What is already known about the subject?

- Vaccination is an effective tool to control infectious diseases.
- There has been an increase in the sensitivity of population aged ≥ 18 years to controlled infections, as evidenced by disease outbreaks.

What might this study add?

- Research in three Russian regions to study the population behavior aged ≥ 18 years regarding vaccination by means of qualitative methods is planned.
- The developed qualitative design using the Capability — Opportunity — Motivation — Behavior tool will make it possible to identify barriers and drivers for vaccination.
- Based on the results obtained, an educational program for health workers will be developed, including approaches to communicating with the public about vaccination.

Введение

В настоящее время в Российской Федерации отмечается увеличение доли взрослого населения (в возрасте ≥ 18 лет), восприимчивого к вакциноконтролируемым инфекциям, что приводит к возникновению вспышек со значительной вовлеченностью их в эпидемический процесс. В 2022г доля граждан в возрасте ≥ 18 лет среди заболевших корью составила 36,3%, а среди заболевших вирусным гепатитом А $>60,0\%$ ¹. Вспышки контролируемых инфекций свидетельствуют о снижении популяционного иммунитета к этим инфекциям [1, 2]. Отчасти восприимчивость взрослого населения объясняется утратой поствакцинального иммунитета с возрастом вследствие снижения циркуляции возбудителей вакциноконтролируемых инфекций и отсутствия естественного бустера вакцинации, существовавшего ранее [3, 4]. В то же время анализ вспышек показывает, что среди заболевших преобладают ранее непривитые¹.

По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), неуверенность в необходимости вакцинации является одной из десяти главных угроз общественному здоровью во всем мире². Причиной роста числа непривитых и восприимчивых к инфекциям лиц в возрасте ≥ 18 лет посвящено значительное число исследований, преимущественно, количественных, которые показывают, что сомнение населения в вакцинации является одним из факторов, определяющих нежелание людей вакцинироваться [5-7]. Существенное количество отечественных публикаций на тему вакцинации взрослого населения и медицинских работников посвящено изучению отношения к вакцинации [8-11].

Количественные исследования используют для выявления взаимосвязей между социально-демографическими характеристиками, уровнем информированности, источниками сведений о вакцинации и желанием получать профилактические прививки [12, 13]. При этом количественные методы не позволяют получить глубокое понимание причин неуверенности и сомнений, приводящих к отказу от вакцинации.

Так, исследования, проведенные психологами, показали, что изменение условий, в которых проводится консультирование перед прививкой, и коммуникации с медицинскими работниками могут оказать большее влияние на принятие положительного решения по поводу вакцинации, чем информирование населения о пользе вакцинации [14, 15].

¹ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. р. 368. ISBN: 978-5-7508-2012-2.

² World Health Organization. Top ten threats to global health in 2019. <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019> (18.10.2023).

По заключению ВОЗ на поведение в отношении вакцинации влияют две группы факторов: индивидуальные и контекстуальные³. К индивидуальным факторам относятся: социально-демографические характеристики (пол, возраст, образование, семейное положение и наличие детей, занятость, профессия), знания, личные убеждения, опыт, намерения, мотивация, навыки и поведение. К контекстуальным факторам, не связанным с поведением населения, но при этом на него влияющим, относятся: доступность и стоимость медицинских услуг, логистика, политическая обстановка в стране [16, 17]. Понятие "доступность" определяется не только закрепленным законодательно обеспечением населения бесплатными вакцинами и наличием вакцин (производство, поставки), но и такими аспектами, связанными с принятием решений, как финансовые (необходимость оплачивать вакцинацию), транспортные (необходимость добираться до врача/кабинета вакцинации на транспорте), временные (удобство времени приема), организационные (не с кем оставить ребенка, невозможность записаться на вакцинацию заранее, необходимость вставать утром раньше, отпрашиваться с работы, брать выходной и т.д.). Кроме того, доступность включает также и информационные аспекты (средства массовой информации, социальные сети, рассылки, чаты). Причем, как показало информационное сопровождение во время пандемии COVID-19 (COrona VIRus Disease 2019), вопрос заключается не в доступности информации как таковой — зачастую люди уже не ищут информацию сами, а получают ее из открытых источников — а в способности ее критически оценивать [17], особенно в условиях так называемой "инфодемии" — изобилия недостоверной информации [18, 19].

Другими контекстуальными факторами, которые также могут формировать поведение в отношении вакцинации, являются место проживания, культура, общественная и социальная поддержка, нормы и убеждения, в т.ч. религиозные взгляды [14].

Для увеличения охвата вакцинацией взрослого населения и обеспечения эпидемического благополучия необходимо понимать и учитывать факторы, которые способствуют или препятствуют получению вакцинации различными группами населения⁴.

В ВОЗ разработан инструмент, созданный на основе качественных методов исследования в вопросах вакцинации и позволяющий изучить факторы, которые влияют на принятие решений населением в отношении вакцинации⁴.

³ World Health Organization. Guide to tailoring immunization programmes. <https://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/poliomyelitis/publications/2019/tip-tailoring-immunization-programmes-2019> (17.10.2023).

⁴ World Health Organization. Vaccination and trust: how concerns arise and the role of communication in mitigating crises. <https://iris.who.int/handle/10665/343299> (21.10.2023).



Рис. 1 Модель COM-B, адаптированная к вопросам вакцинации.

Примечание: COM-B — Capability — Opportunity — Motivation — Behavior (Потенциал — Возможности — Мотивация — Поведение).

Качественные исследования, в отличие от количественных, выражаются не в числах, а в словах, полученных от респондентов в формате интервью (личных или групповых), аудиовизуальных материалов, кодируемых и передаваемых словесно [20–22]. Данные, полученные в результате качественного исследования, часто представляются как более глубокие и "более тонко описывающие изучаемые феномены", по сравнению с количественными данными [20].

Качественные методы исследования (например, личные глубинные интервью или работа с фокус-группами, ФГ) побуждают респондентов высказывать свою точку зрения и объяснять внутренние и внешние мотивы тех или иных решений, выбора, действий или поведения [23]. Преимущество данного подхода заключается в том, что исследователи могут получить информацию о глубинной сути проблемы, а не только ее констатировать и выявлять взаимосвязи, как это происходит при количественных методах. Качественные методы зарекомендовали себя не только в социологической науке, но и в медицине, и применяются как самостоятельно, так и в качестве дополнения к количественным методам исследования [21].

В методике ВОЗ по адаптации программ иммунизации TIP (Tailoring Immunization Programs) используются социальные и поведенческие подходы. В частности, они применяются для выявления восприимчивых групп, диагностики факторов, препятствующих или способствующих вакцинации, а также сегментирования населения в соответствии с поведенческими детерминантами, с целью последующей разработки мер по увеличению охвата вакцинацией в целевых группах населения⁴.

Таким образом, цель настоящей статьи — разработать и представить дизайн исследования с применением качественных методов для выявления факторов, способствующих или препятствующих вакцинации взрослого населения.

Материал и методы

Инструментом для проведения качественного исследования в 3-х субъектах Российской Федерации был выбран инструмент COM-B (Capability — Opportunity — Motivation — Behavior, Потенциал — Возможности — Мотивация — Поведение), разработанный ВОЗ в отношении вакцинации против COVID-19, который был переведен на русский язык и адаптирован для изучения вакцинации взрослого населения в целом.

Данный подход разработан на основании комплексной модели COM-B и адаптирован к контексту изучения поведенческих факторов в отношении вакцинации против COVID-19 в ряде документов ВОЗ⁴, а затем применительно к вакцинации в целом. Данный инструмент был апробирован в ряде стран: Босния и Герцеговина, Северная Македония и Румыния [24–28].

Следует отметить, что использование данного метода не является трудозатратным, а наоборот позволяет экономить время и ресурсы на проведение исследования в сравнении с контент-анализом и другими трудоемкими методами обработки качественных данных [21].

В основе адаптированной модели COM-B, позволяющей определить взаимосвязанные факторы, находятся потенциал, возможности и мотивация (COM), которые оказывают влияние на поведение



Рис. 2 Дизайн исследования.

Таблица 1

Работа с ФГ и глубинные личные интервью для медицинских работников

Критерии	Возраст	Количество участников
ФГ 1: Врачи-терапевты/врачи разного профиля/фельдшеры, выполняющие роль участковых терапевтов	<45 лет (~50%)	6
	≥45 лет (~50%)	6
ФГ 2: Средний медицинский персонал	<45 лет (~50%)	6
	≥45 лет (~50%)	6
6 личных глубинных интервью	врачи	3
	медсестры	3

Примечание: ФГ — фокус-группа.

человека в отношении вакцинации⁴. Потенциал включает индивидуальные факторы: знания, грамотность в вопросах вакцинации, навыки; мотивация — отношение, доверие, намерения. А возможности подразумевают контекстуальные факторы (место проживания, окружение, доступность и т.д.). Все элементы модели взаимодействуют между собой: потенциал и возможности влияют на мотивацию; и все три фактора влияют на поведение (рисунок 1).

На основе данной модели был разработан дизайн исследования, который включает 7 этапов, схематично представленных на рисунке 2.

1. Выбор целевых групп населения для проведения качественного исследования

На первом этапе для проведения качественного исследования осуществляется выбор целевых групп населения путем формирования целенаправленной (неслучайной) выборки. Это означает, что участники отбираются согласно набору характеристик для каждой целевой группы, что обеспечит разнообразие взглядов и опыта, а также факторов, способствующих или препятствующих вакцинации.

Для данного исследования были выбраны 2 целевые группы: население в возрасте ≥18 лет и медицинские работники, поскольку решения и поведение в отношении вакцинации населения ассоциировано с отношением и позицией в отношении вакцинации медицинских работников [29].

Фокус-группы и глубинные интервью для медицинских работников:

- ФГ 1 (n=12): врачи-терапевты/врачи-специалисты разного профиля/фельдшеры, выполняющие роль участковых терапевтов и работающие в отобранных медицинских учреждениях. Критерии отбора: возраст (<45/≥45 лет). Критерии отбора по возрасту основываются на классификации возрастов ВОЗ, согласно которой молодым возрастом признается возраст 18-44 года, а возраст ≥45 лет объединяет категории среднего и пожилого возраста [30]. Расчет количества участников в каждой группе исходит из распределения данных категорий населения в изучаемой популяции;

- ФГ 2 (n=12): средний медицинский персонал, работающий в отобранных медицинских уч-

Таблица 2

Работа с ФГ и глубинные интервью для населения

Критерии	Пол	Образование	Количество участников
ФГ 1: Возраст <60 лет	Мужчины	Высшее	3
		Без высшего	3
	Женщины	Высшее	3
		Без высшего	3
ФГ 2: Возраст ≥60 лет	Мужчины	Высшее	3
		Без высшего	3
	Женщины	Высшее	3
		Без высшего	3
12 глубинных интервью: Возраст <60 лет	Мужчины	Высшее	3
		Без высшего	3
	Женщины	Высшее	3
		Без высшего	3

Примечание: ФГ — фокус-группа.

Таблица 3

План обсуждения с населением и медицинскими работниками

Раздел	Задачи	Тайминг
Знакомство	Познакомиться с участниками. Создать атмосферу легкого и комфортного общения.	10 мин
Начало беседы	Подвести беседу к теме встречи.	5 мин
Знания и источники информации	Выявить: — знания о вакцинации и различных вакцинах; — источники информации о вакцинации; — предпочтительные источники информации о вакцинации.	15 мин
Отношение, опыт, намерения	Изучить: — отношение к вакцинации; — намерения вакцинироваться; — опыт получения (для населения) и проведения (для медработников) вакцинации	15 мин
Доступность вакцинации	Изучить: — процесс вакцинации; — препятствия вакцинации; — доступность вакцинации (аспекты: финансовые, транспортные, временные, организационные и т.д.)	10 мин
Социальная поддержка в отношении вакцинации	Изучить: — процесс принятия решения о вакцинации; — влияние окружения на принятие решения о вакцинации.	10 мин
Дополнительные вопросы	Для населения: Изучить: — влияние врача на принятие решения о вакцинации	10 мин
	Для медицинских работников: Изучить: — особенности коммуникации с пациентами о вакцинации; — влияние врача на принятие решения о вакцинации.	10 мин
Заключительная часть	Подвести итоги, поблагодарить участников за вклад и уделенное время.	5 мин
Общий тайминг	1 час 20 мин	

реждениях. Критерии отбора: возраст (<45/≥45 лет) (таблица 1).

ФГ и глубинные интервью для населения (таблица 2):

- 1 ФГ (n=12): взрослое население <60 лет.

Критерии отбора: пол (мужчины/женщины), образование (высшее/нет высшего).

- 1 ФГ (n=12): взрослое население ≥60 лет.

Критерии отбора: пол (мужчины/женщины), образование (высшее/нет высшего).

2. Разработка плана обсуждения и формы быстрого анализа

План обсуждения — это список вопросов, которые обсуждаются с участниками в ходе работы с ФГ или глубинных интервью. Разработанный план обсуждения представлен в таблице 3.

В среднем обсуждение занимает 60-90 мин в зависимости от количества и развернутости ответов респондентов.

Таблица 4

Форма быстрого анализа по результатам работы ФГ с населением

Тема	Мужчины		Женщины	
	Резюме	Интересное обсуждение и цитаты	Резюме	Интересное обсуждение и цитаты
I. Знания и источники информации				
Вопросы				
1.				
2.				
II. Отношение, опыт, намерение				
Вопросы				
1.				
2.				
III. Доступ к вакцинации				
Вопросы				
IV. Социальная поддержка				
Вопросы				

Примечание: ФГ — фокус-группа.

В соответствии с планом обсуждения разрабатывается форма быстрой оценки (RAP — Rapid Assessment Process, метод быстрого анализа результатов обсуждений) по основным блокам модели изучения потенциала, возможностей и мотивации для изменения поведения (СОМ-В) и включает темы (вопросы) из плана обсуждения. Для каждой целевой группы разрабатывается отдельная форма RAP, затем они объединяются. Структура формы RAP представлена в таблице 4.

3. Тренинг аналитической группы

Аналитическая группа представляет собой команду исследователей и включает 2 координаторов, 1 модератора обсуждения и 2 экспертов, которые проводят анализ обсуждения. Тренинг проводится очно или онлайн по заранее подготовленным инструкциям. Также проводится видеозапись тренинга, чтобы члены группы могли вернуться к записи для уточнения деталей.

4. Тестирование вопросов на нескольких представителях целевых групп

Проведение исследования было одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России (протокол № 03-01/23 от 25.07.2023г), разработана форма информированного согласия, включающая согласие каждого участника на аудиозапись.

После обучения аналитической группы проводится пилотное тестирование протокола ФГ и глубинного интервью с 3–4-мя представителями целевых групп населения. Это позволяет отладить тайминг обсуждений, определить роли членов аналитической группы, выявить вопросы, которые не ясны или не вызывают ожидаемого ответа, а также изменить вопросы или их порядок при необходимости.

Так, проведенное тестирование вопросов среди медицинских работников в Архангельской области показало необходимость существенно сократить часть "знакомство", удалить часть вопросов, касающихся знаний о вакцинации, источников информации, поскольку их можно оценить количественными методами, и добавить больше вопросов об опыте респондентов и сложностях, возникающих в процессе коммуникации с пациентами и при проведении вакцинации, предложений решению существующих проблем.

5. Сбор данных

Сбор данных проводится очно. Во время работы с ФГ и глубинных интервью осуществляется аудиозапись обсуждений. При этом обеспечивается полная анонимность без идентификации участников и использования персональных данных. В процессе обсуждений два эксперта аналитической группы заполняют форму быстрого анализа.

6. Анализ данных

Для анализа данных применяется метод быстрого анализа RAP [2], который позволяет уже в ходе проведения ФГ или глубинного интервью, выявить факторы, препятствующие и мотивирующие к вакцинации разные группы населения, и получить готовые решения, которые затем могут быть использованы при разработке системы мер по повышению охвата вакцинацией более широких слоев взрослого населения⁵.

После проведения работы с ФГ или глубинных интервью с целью проверки корректности запол-

⁵ World Health Organization. Rapid qualitative research to increase COVID-19 vaccination uptake. <https://www.who.int/europe/publications/i/item/WHO-EURO-2022-4724-44487-62944> (20.10.2023).

Таблица 5

Связь выявленных факторов СОМ-В с типами вмешательств

Фактор СОМ-В	Тип вмешательства	Описание
Знания и грамотность в вопросах вакцинации	Информация/образование	Повышение знаний или понимания
Отношения и намерения	Убеждение	Улучшение коммуникации для побуждения положительных эмоций или мотивации к действию
Отношения и намерения	Стимулирование	Вознаграждение
Знания и грамотность в вопросах вакцинации	Обучение	Передача навыков
Доступ; Социальная поддержка	Введение общественных правил или мер для создания более благоприятной среды, предотвращения негативного поведения	Использование правил для поощрения поведения, которое соответствует социальным нормам, и ограничения поведения, которое не является социально приемлемым
Доступ; Социальная поддержка	Изменение физической или социальной среды	Изменение физической или социокультурной среды с целью улучшения условий жизни или достижения определенных целей
Социальная поддержка; Отношения и намерения	Моделирование	Предоставление людям примера для подражания

Примечание: СОМ-В — Capability — Opportunity — Motivation — Behavior (Потенциал — Возможности — Мотивация — Поведение).

нения форм, два эксперта аналитической группы, заполнявшие формы, прослушивают аудиозапись, чтобы удостовериться, что ничего не упущено, и при необходимости дополняют свои записи.

После этого они сравнивают между собой формы RAP. Если есть различия, обсуждают, чтобы обеспечить наибольшую согласованность. Возможно, после этого обсуждения потребуется внесение корректировки в заполненные формы RAP, например, переименовать тему, чтобы ее смысл был более понятен для аналитической группы.

Рекомендации по заполнению формы RAP:

1) Записать краткое изложение того, что обсуждается, в соответствующем поле для каждой темы. В этом кратком резюме представляются результаты обсуждений, а не то, что говорит каждый участник или в каком обсуждении или интервью ФГ он участвовал.

2) Выявлять и фиксировать точку зрения большинства, а также точку зрения, одного или нескольких людей (меньшинства). При этом важны все мнения.

3) Отслеживать, становится ли мнение точкой зрения большинства или остается точкой зрения меньшинства.

4) Если часть обсуждения кажется особенно важной для целей исследования, указывается идентификатор обсуждения ФГ (дата и тайм-код) в поле "интересное обсуждение и цитаты", чтобы вернуться к нему позже.

5) Резюме должны быть точными и краткими.

7. Разработка рекомендаций и мер вмешательств

Преимущество использования модели СОМ-В заключается в том, что она позволяет связать выявленные препятствия к вакцинации с типами вмешательств. Например, если препятствием является

отсутствие знаний о вакцинах, то возможными типами вмешательства будут информирование/образование и обучение. В таблице 5 показаны типы вмешательств, соответствующие каждому фактору СОМ-В, и связи барьеров на примере обсуждений с медицинскими работниками и типов рекомендованных вмешательств.

Выбор типа вмешательства и необходимых мероприятий осуществляется аналитической группой совместно с ключевыми заинтересованными сторонами, чтобы проанализировать результаты исследования и возможные типы вмешательств для устранения препятствий к проведению вакцинации в каждой целевой группе.

Для формирования конкретных мероприятий, необходимо вновь обратиться к заполненным формам RAP. Например, если респонденты сообщили о недостатке достоверной и надежной информации о вакцинах, то в формах RAP будет указано, какой именно информации им не хватает и каким образом они хотят ее получить.

Обсуждение

Качественные методы исследования (ФГ, глубинные личные интервью) с применением подхода ТИР и модели СОМ-В, разработанных ВОЗ для выявления факторов, препятствующих или способствующих вакцинации, позволяют изучать множество факторов, определяющих поведение в отношении вакцинации, и в дальнейшем учитывать их при разработке мер повышения охвата населения прививками.

При этом у качественных методов исследования имеется ряд ограничений. Например, для выявления истинных препятствий и мотивации к вакцинации требуется время. Следует учитывать, что для обсуждения в ФГ потребуется больше времени,

чем в личном глубинном интервью, т.к. в этом случае больше людей высказывают свое мнение. В связи с этим, лимит времени, отведенный для работы с ФГ, может быть превышен.

Кроме того, сторонники количественных исследований критикуют качественные методы за то, что они "слишком субъективные" и не поддаются стандартизации [12]. Однако метод быстрой оценки RAP, разработанный ВОЗ, адаптированный и представленный в данной работе позволяет быстро и эффективно систематизировать и обобщать результаты, полученные в процессе обсуждений.

Кроме того, при проведении работы с ФГ, особенно среди медицинских работников на тему вакцинации, потребуются существенные усилия со стороны модератора дискуссии, чтобы расположить респондентов к открытой и безоценочной беседе, гарантируя им полную конфиденциальность и безопасность при высказывании непопулярных мнений.

Данный метод был апробирован в ряде стран и доказал свою эффективность с целью выявления факторов, препятствующих или способствующих вакцинации [24-28].

В результате работы будут выявлены следующие факторы среди населения и медицинских работников: 1) индивидуальные факторы, определяющие поведение в отношении вакцинации (знания, убеждения, мнение, отношение); 2) социальные нормы и окружение; 3) доступность вакцинации; и дополнительно для медицинских работников: 4) факторы, определяющие действия медицинских работников в отношении вакцинации; 5) факторы, влияющие на рекомендации медицинских работников в отношении вакцинации.

Литература/References

1. Andre FE, Booy R, Bock HL, et al. Vaccination greatly reduces disease, disability, death and inequity worldwide. *Bull World Health Organ.* 2008;86(2):140-6. doi:10.2471/BLT.07.040089.
2. Dubé E, Leask J, Wolff B, et al. The WHO tailoring immunization programmes (TIP) approach: Review of implementation to date. *Vaccine.* 2018;36(11):1509-15. doi:10.1016/j.vaccine.2017.12.012.
3. Krieger EA, Samoilova OV. Humoral immunity to measles in medical workers. *Engineering and immunity.* 2021;11(3):523-9. (In Russ.) Кригер Е.А., Самодова О.В. Гуморальный иммунитет к кори у медицинских работников. *Инфекция и иммунитет.* 2021;11(3):523-9. doi:10.15789/2220-7619-HIT-1452.
4. Samodova OV, Krieger EA, Rogushina NL. Assessment of humoral immunity to some vaccine-controlled infections in medical workers of infectious hospitals. *Epidemiology and Vaccination Prevention.* 2022;21(4):37-47. (In Russ.) Самодова О.В., Кригер Е.А., Рогущина Н.Л. Оценка гуморального иммунитета к некоторым вакциноконтролируемым инфекциям у медицинских работников инфекционных стационаров. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* 2022;21(4):37-47. doi:10.31631/2073-3046-2022-21-4-37-47.
5. Habersaat KB, Betsch C, Danchin M, et al. Ten considerations for effectively managing the COVID-19 transition. *Nat Hum Behav.* 2020;4:677-87. doi:10.1038/s41562-020-0906-x.
6. Galagali PM, Kinikar AA, Kumar VS. Vaccine Hesitancy: Obstacles and Challenges. *Curr Pediatr Rep.* 2022;10(4):241-8. doi:10.1007/s40124-022-00278-9.
7. Dubé E, Laberge C, Guay M, et al. Vaccine hesitancy: an overview. *Hum Vaccin Immunother.* 2013;9(8):1763-73. doi:10.4161/hv.24657.
8. Puri N, Coomes EA, Haghighi H, et al. Social media and vaccine hesitancy: new updates for the era of COVID-19 and globalized infectious diseases. *Hum Vaccin Immunother.* 2020;16(11):2586-93. doi:10.1080/21645515.2020.1780846.
9. Sutovskaya DV, Pyzhyanova PA, Gabdullina EV, et al. Commitment to vaccination of health workers and various population groups. *Russian Pediatric J.* 2023;26(3):205-11. (In Russ.) Сутовская Д.В., Пыжьянова П.А., Габдуллина Е.В. и др. Приверженность вакцинации медицинских работников и различных групп населения. *Российский педиатрический журнал.* 2023;26(3):205-11. doi:10.46563/1560-9561-2023-26-3-205-211.
10. Budnikova EA, Kubar OI, Iozefovich OV, et al. The study of the process of building confidence in vaccination among priority

Представленный дизайн позволяет проводить исследования, результаты которых могут стать основой разработки образовательной программы для медицинских работников, включающей работу с убеждениями, страхами, сомнениями населения, а также психологические приемы и алгоритмы для работы с сомневающимися или отказывающимися от вакцинации пациентами. В основе обучения медицинских работников лежат подходы к эффективной коммуникации по разъяснению пациентам важности вакцинации и последствий отказа от нее.

Заключение

Качественные методы исследования (работа с ФГ, глубинные личные интервью) позволят выявить факторы, препятствующие или способствующие вакцинации.

Разработанный и представленный дизайн качественного исследования может быть использован исследователями, изучающими вопросы вакцинации взрослого населения, специалистами в области укрепления общественного здоровья, а также лицами, принимающими решения при выборе методов изучения поведения взрослых в отношении вакцинации.

Благодарность. Благодарность экспертам Европейского регионального бюро ВОЗ, разработчикам инструмента COM-B в контексте вакцинации Dr. Brett Craig and Dr. Siff Malue Nielsen за консультации и методическую поддержку при подготовке к исследованию.

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

- populations in various epidemic situations (a sociological study). *Journal of Infectology*. 2023;15(2):123-31. (In Russ.) Будникова Е.А., Кубарь О.И., Иоозефович О.В. и др. Изучение процесса формирования доверия к вакцинации у приоритетных контингентов в различных эпидемических ситуациях (социологическое исследование). *Журнал инфектологии*. 2023;15(2):123-31. doi:10.22625/2072-6732-2023-15-2-123-131.
11. Budnikova EA, Harit SM, Friedman IV. The attitude of medical workers to vaccination. *Emergency medicine*. 2019;21(4):491-8. (In Russ.) Будникова Е.А., Харит С.М., Фридман И.В. Отношение медицинских работников к вакцинопрофилактике. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2019;21(4):491-8.
12. Berezovskaya RA. Research on attitudes to health: the current state of the problem in Russian psychology. *Bulletin of St. Petersburg State University. Sociology*. 2011;12(1):221-6. (In Russ.) Березовская Р.А. Исследования отношения к здоровью: современное состояние проблемы в отечественной психологии. *Вестник СПбГУ. Социология*. 2011;12(1):221-6.
13. Krieger EA, Samodova OV, Rogushina NL, et al. The attitude of parents towards vaccination of children and Factors related to refusal of vaccinations. *Pediatrics. G.N. Speransky journal*. 2016;(2):91-6. (In Russ.) Кригер Е.А., Самодова О.В., Рогущина Н.Л. и др. Отношение родителей к вакцинации детей и Факторы, связанные с отказом от прививок. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2016;(2):91-6.
14. Balaeva TV, Krieger EA, Samodova OV, et al. Analysis of factors related to the commitment of the population to vaccination against viral hepatitis B in the Arkhangelsk region. *Journal of Infectology*. 2018;10(1):80-8. (In Russ.) Балаева Т.В., Кригер Е.А., Самодова О.В. и др. Анализ факторов, связанных с приверженностью населения вакцинации против вирусного гепатита В в архангельской области. *Журнал инфектологии*. 2018;10(1):80-8. doi:10.22625/2072-6732-2018-10-1-80-88.
15. Bayush MA, Mironova SS, Nasybullina GM. Awareness and commitment of Yekaterinburg residents to flu and SARS prevention measures. *Russian Bulletin of Hygiene*. 2022;(3):23-8. (In Russ.) Баюш М.А., Миронова С.С., Насыбуллина Г.М. Информированность и приверженность жителей города Екатеринбурга к мерам профилактики гриппа и ОРВИ. *Российский вестник гигиены*. 2022;(3):23-8. doi:10.24075/rbh.2022.053.
16. Brewer NT, Chapman GB, Rothman AJ, et al. Increasing vaccination: putting psychological science into action. *Psychol Sci Public Interest*. 2017;18(3):149-207. doi:10.1177/1529100618760521.
17. Ermolenko KD, Harit SM, Ruleva AA, et al. Building a dialogue with a patient Poabout vaccination (scientific review). *Epidemiology and Vaccination Prevention*. 2021;20(1):114-24. (In Russ.) Ермоленко К.Д., Харит С.М., Рулева А.А. и др. Построение диалога с пациентом о вакцинации (научный обзор). *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2021;20(1):114-24. doi:10.31631/2073-3046-2021-20-1-114-124.
18. Antonova NA, Yeritsyan KY. A systematic review of empirical studies of vaccination refusal factors. *Hygiene and sanitation*. 2018;97(7):664-70. (In Russ.) Антонова Н.А., Ерицян К.Ю. Систематический обзор эмпирических исследований факторов отказа от вакцинации. *Гигиена и санитария*. 2018;97(7):664-70.
19. Leskova IV, Zyazin SY. Distrust of vaccination as an information stuffing. *Problems of social hygiene, health care and the history of medicine*. 2021;29(1):37-40. (In Russ.) Лескова И.В., Зязин С.Ю. Недоверие к вакцинации как информационный вброс. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2021;29(1):37-40. doi:10.32687/0869-866X-2021-29-1-37-40.
20. Yakoba IA. Method of interpretation in the aspect of inference on the example of media discourse on vaccination. *Scientific result. Social and humanitarian studies*. 2023;9(1):100-13. (In Russ.) Якоба И.А. Метод интерпретации в аспекте инференции на примере медийного дискурса о вакцинации. *Научный результат. Социальные и гуманитарные исследования*. 2023;9(1):100-13. doi:10.18413/2408-932X-2023-9-1-0-8.
21. Ulanovskiy AM. Qualitative research: approaches, strategies, methods. *Psychological Journal*. 2009;30(2):18-28. (In Russ.) Улановский А.М. Качественные исследования: подходы, стратегии, методы. *Психологический журнал*. 2009;30(2):18-28.
22. Kharkova OA, Kholmatova KK, Kuznetsov VN, et al. Qualitative research in medicine and public health. *Human ecology*. 2016;23(12):54-9. (In Russ.) Харьковская О.А., Холматова К.К., Кузнецов В.Н. и др. Качественные исследования в медицине и общественном здравоохранении. *Экология человека*. 2016;23(12):54-9. doi:10.33396/1728-0869-2016-12-54-59.
23. Antonova NA, Yeritsyan KY, Dubrovsky RG, et al. Refusal of vaccination: a qualitative analysis of biographical interviews. *Theory and practice of social development*. 2014;(20):208-11. (In Russ.) Антонова Н.А., Ерицян К.Ю., Дубровский Р.Г. и др. Отказ от вакцинации: качественный анализ биографических интервью. *Теория и практика общественного развития*. 2014;(20):208-11.
24. Khoroshilov DA, Gromova OA. Perception of the pandemic and vaccination during the "second wave" of coronavirus (based on the results of in-depth interviews). *National Journal of Psychology*. 2021;2(42):3-11. (In Russ.) Хорошилов Д.А., Громова О.А. Восприятие пандемии и вакцинации в период "второй волны" коронавируса (по результатам глубинных интервью). *Национальный психологический журнал*. 2021;2(42):3-11. doi:10.11621/npj.2021.0201.
25. Musa S, Skrijelj V, Kulo A, et al. Identifying barriers and drivers to vaccination: A qualitative interview study with health workers in the Federation of Bosnia and Herzegovina. *Vaccine*. 2020;38(8):1906-14. doi:10.1016/j.vaccine.2020.01.025.
26. Musa S, Kulo A, Habersaat KB, et al. A qualitative interview study with parents to identify barriers and drivers to childhood vaccination and inform public health interventions. *Hum Vaccin Immunother*. 2021;17(9):3023-33. doi:10.1080/21645515.2021.1923346.
27. Fucaloro SP, Yacoubian VS, Piltch-Loeb R, et al. Essential workers' COVID-19 vaccine hesitancy, misinformation, and informational needs in the republic of north macedonia. *Vaccines*. 2022;10(3):348. doi:10.3390/vaccines10030348.
28. Dube E, Pistol A, Stanescu A, et al. Vaccination barriers and drivers in Romania: a focused ethnographic study. *Eur J Public Health*. 2023;33(2):222-7. doi:10.1093/eurpub/ckac135.
29. Glenton C, Carlsen B, Lewin S, et al. Healthcare workers' perceptions and experiences of communicating with people over 50 years of age about vaccination: a qualitative evidence synthesis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;7(7):CD013706. doi:10.1002/14651858.CD013706.pub2.
30. Dyussenbayev A. Age periods of human life. *Adv Soc Sci Res J*. 2017;4(6):258-63. doi:4738/assrj.46.2924.

Прогностическая ценность морфологических, биохимических, молекулярно-генетических маркеров фиброза у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией

Бурнашева Г. А.¹, Мясников Р. П.¹, Куликова О. В.¹, Кудрявцева М. М.¹, Мершина Е. А.², 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, Россия

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) на клеточном уровне характеризуется гипертрофией и дезорганизацией кардиомиоцитов, наличием участков фиброза миокарда. Ведущей причиной смерти при ГКМП остается внезапная сердечная смерть (ВСС). Несмотря на существующие шкалы оценки риска ВСС при ГКМП, по-прежнему, есть пациенты, у которых риск ВСС остается неопределенным, кроме того, случаи ВСС регистрируются и среди пациентов низкого риска. Из вышесказанного необходимо продолжать поиск новых маркеров для более точной оценки клинической ситуации. В настоящее время предполагается, что фиброз является субстратом потенциально опасных для жизни желудочковых аритмий. Несмотря на все более широкое использование магнитно-резонансной томографии сердца в диагностике фиброза миокарда и стратификации пациентов высокого риска ВСС, актуальным и перспективным направлением остается определение биомаркеров развития фиброза миокарда. В статье приведены результаты ряда исследований, доказывающих диагностическую значимость и взаимосвязь с риском развития жизнеугрожающих нарушений ритма сердца следующих маркеров: С-концевого пропептида проколлагена I типа, белков системы матриксных металлопротеиназ, тканевого ингибитора металлопротеиназы 1 типа, семейства микроРНК, растворимого су-

прессора туморогенности-2, галектина-3, апелина. Оценка данных биомаркеров может быть использована для улучшения стратификации риска пациентов с ГКМП.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, внезапная смерть, маркеры фиброза миокарда.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 31/10-2023

Рецензия получена 14/11-2023

Принята к публикации 20/11-2023



Для цитирования: Бурнашева Г. А., Мясников Р. П., Куликова О. В., Кудрявцева М. М., Мершина Е. А., Драпкина О. М. Прогностическая ценность морфологических, биохимических, молекулярно-генетических маркеров фиброза у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(12):3839. doi:10.15829/1728-8800-2023-3839. EDN XDJVKI

Prognostic value of morphological, biochemical, molecular markers of fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy

Burnasheva G. A.¹, Myasnikov R. P.¹, Kulikova O. V.¹, Kudryavtseva M. M.¹, Merzhina E. A.², Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Lomonosov Moscow State University. Moscow, Russia

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) at the cellular level is characterized by hypertrophy, cardiomyocyte disorganization and myocardial fibrosis areas. The leading death cause in HCM remains sudden cardiac death (SCD). Despite the existing risk scores for SCD in HCM, there are still patients with uncertain SCD risk. In addition, SCD cases are also recorded among low-risk patients. From the above, search for novel markers for a more accurate risk assessment should be continued. Fibrosis is currently suspected to be a substrate of potentially life-threatening ventricular arrhythmias. Despite the increasingly widespread use of cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of myocardial fibrosis and stratification of patients at

high SCD risk, the determination of myocardial fibrosis biomarkers remains a relevant and promising area. The article presents the results of studies proving the diagnostic significance and relationship with the risk of life-threatening cardiac arrhythmias of the following markers: C-propeptide of type I procollagen, matrix metalloproteinase proteins, tissue inhibitor of metalloproteinases 1, microRNA family, soluble suppression of tumorigenicity 2, galectin-3, apelin. Evaluation of these biomarkers can be used to improve risk stratification of patients with HCM.

Keywords: hypertrophic cardiomyopathy, sudden death, myocardial fibrosis markers.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: Ledebouria@mail.ru

[Бурнашева Г. А. — врач-кардиолог, ORCID: 0009-0009-5597-0200, Мясников Р. П. — к.м.н., в.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-9024-5364, Куликова О. В. — к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-3138-054X, Кудрявцева М. М. — м.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0001-8846-8481, Мершина Е. А. — к.м.н., зав. отделением рентгенодиагностики "Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М. В. Ломоносова", доцент кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и медицинской физики, ORCID: 0000-0002-1266-4926, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Relationships and Activities: none.

*Corresponding author: Ledebouria@mail.ru

Received: 31/10-2023

Revision Received: 14/11-2023

Accepted: 20/11-2023

For citation: Burnasheva G. A., Myasnikov R. P., Kulikova O. V., Kudryavtseva M. M., Mershtina E. A., Drapkina O. M. Prognostic value of morphological, biochemical, molecular markers of fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(12):3839. doi:10.15829/1728-8800-2023-3839. EDN XDJVKI

BM — внеклеточный матрикс, ВМП — варианты нуклеотидной последовательности, ВСС — внезапная сердечная смерть, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, КТ — компьютерная томография, ЛЖ — левый желудочек, ММП — матриксная металлопротеиназа, МРТ — магнитно-резонансная томография, НУЖТ — неустойчивая желудочковая тахикардия, ОФК — объемная фракция коллагена, ПНГ — позднее накопление гадолиния, ТИМП-1 — тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-1, УЖТ — устойчивая желудочковая тахикардия, ФЖ — фибрилляция желудочков, ЭхоКГ — эхокардиография, С1ПР — С-концевой телопептид коллагена I типа, сTnI — высокочувствительный тропонин I, Gal-3 — галектин-3, P1CP — С-концевой пропептид проколлагена I типа, P1IINP — N-концевой пропептид проколлагена III типа, sST2 — растворимый супрессор туморогенности-2.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- У пациентов с гипертрофической кардиомиопатией одним из наиболее опасных проявлений заболевания является внезапная сердечная смерть. Существующие в настоящее время модели оценки риска внезапной смерти недостаточны, в связи с чем необходимо проводить поиск дополнительных биомаркеров высокого риска.

Что добавляют результаты исследования?

- Анализ морфологических, биохимических, молекулярно-генетических маркеров фиброза миокарда может служить основой для усовершенствования шкал стратификации риска внезапной сердечной смерти и более тщательного отбора пациентов для проведения первичной профилактики внезапной смерти.

Key messages

What is already known about the subject?

- In patients with hypertrophic cardiomyopathy, one of the most dangerous manifestations of the disease is sudden cardiac death. Currently existing models for assessing the sudden death risk are insufficient, and therefore search for additional high-risk biomarkers is necessary.

What might this study add?

- Analysis of morphological, biochemical, molecular markers of myocardial fibrosis can serve as the basis for improving risk stratification scores for sudden cardiac death and more careful selection of patients for primary prevention of sudden death.

Введение

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) — генетически обусловленное заболевание миокарда, характеризующееся гипертрофией миокарда левого (ГЛЖ) (>1,5 см) и/или правого желудочка, чаще асимметричного характера за счет утолщения межжелудочковой перегородки, что не может объясняться исключительно повышением нагрузки давлением, и возникающее при отсутствии другого сердечного или системного заболевания, метаболического или полиорганного синдрома, связанного с ГЛЖ [1]. Выраженность ГЛЖ может варьироваться даже у близкородственных пациентов [2, 3]. ГКМП является наиболее распространенным моногенным заболеванием сердца и в большинстве случаев имеет аутосомно-доминантный тип наследования, связанный с вариантами нуклеотидной последовательности (ВМП) в генах, кодирующих саркомерные белки сердца [4–6]. Наиболее часто (70%) поражаются гены, кодирующие тяжелые цепи β -миозина (*MYH7*) и сердечный миозин-связывающий белок С (*MYBPC3*), в более редких случаях — гены, кодирующие тропонин Т (*TNNT2*), тропонин I (*TNNI3*), белки легких цепей миозина

(*MYL2*, *MYL3*), α -тропомиозин (*TPM1*) и сердечный α -актин (*ACTC1*). В российской популяции больных ГКМП мутации в гене тяжелой цепи β -миозина являются причиной 12% всех случаев заболевания [7]. В настоящее время связь между генетическими вариантами, фенотипом заболевания и клиническим течением остается малоизученной. Кроме того, большинство пациентов с клиническим диагнозом ГКМП не имеет вышеописанных вариантов в генах саркомерных белков, что не позволяет использовать специфический генотип, особенно если нет семейных случаев заболевания [8, 9].

ГКМП имеет сложную патофизиологию и разнообразные клинические проявления [10]. На клеточном уровне ГКМП характеризуется гипертрофией и дезорганизацией кардиомиоцитов. Кроме того, при ГКМП обнаруживаются участки фиброза миокарда, который проявляется в виде избыточного накопления белков внеклеточного матрикса (ВМ). ВМ сердца млекопитающих состоит из фибриллярных белков, таких как коллаген I и III типов, которые обеспечивают структуру сердца и облегчают сокращения, и нефибриллярных белков, включая гликопротеины, гликозаминогликаны и протеогликаны,

которые обеспечивают хранение факторов роста и протеаз [11, 12]. Shirani J, et al., например, исследовали сердца молодых пациентов с ГКМП, умерших от внезапной сердечной смерти (ВСС), и обнаружили 8-микратное увеличение содержания сердечного коллагена по сравнению с контрольной группой [13]. В других исследованиях определяли серологические маркеры обновления коллагена у пациентов с ГКМП и также обнаружили значительно повышенные уровни по сравнению с контрольной группой [14, 15]. Хотя они менее изучены, чем фибриллярные белки, появляется все больше свидетельств усиления регуляции нефибриллярных белков ВМ при ГКМП.

Эпидемиология и клиническое течение

По данным эпидемиологических исследований на основе эхокардиографии (ЭхоКГ) распространенность заболевания составляет 1:500. При оценке с помощью более чувствительных методов визуализации — магнитно-резонансной томографии (МРТ), компьютерной томографии (КТ), в сочетании с результатами генетического обследования, в т.ч. при каскадном семейном скрининге, распространенность выше и составляет от 1:200 до 1:167 [1, 16].

Клинические проявления ГКМП могут быть крайне вариабельны даже у членов одной семьи, несущих один и тот же ВНП — от полностью бессимптомного течения до сердечной недостаточности и/или внезапной смерти [17]. Большинство пациентов могут оставаться бессимптомными или с минимальными клиническими проявлениями на протяжении всей своей жизни. Симптомы ГКМП включают одышку, боль в груди при физической нагрузке, сердцебиение, головокружение и обморок, причем одышка и стенокардия являются наиболее распространенными симптомами, а обморок — наименее распространенным [18].

Одним из главных и наиболее серьезных проявлений заболевания является развитие ВСС. В основе развития ВСС лежат такие нарушения ритма сердца, как фибрилляция желудочков (ФЖ) (62,4%), брадиаритмии (16,5%), желудочковая тахикардия (ЖТ) (21%), асистолия [1, 19]. ГКМП считается наиболее распространенной причиной ВСС у молодых людей в Северной Америке [9]. При этом молодые пациенты имеют более высокий риск ВСС, чем пациенты старшего возраста. Совокупная доля ВСС за 5 лет в детском возрасте с момента постановки диагноза ГКМП составила от 8 до 10% случаев [20].

В настоящее время существуют противоречивые данные о риске ВСС среди пациентов с ГКМП, участвующих в соревновательных видах спорта. В исследовании Maron BJ, et al., 2015г, ГКМП рассматривалась как основная причина развития ВСС у молодых спортсменов [21]. Однако в исследовании Harmon KG, et al. было показано, что в 64 случаях ВСС у спортсменов наиболее частым бы-

ло структурно нормальное сердце, у 16 (25%) были выявлены аномалии развития коронарных артерий (7,11%), миокардит (6,10%) и ишемическая болезнь сердца (6,10%). Было зарегистрировано по 5 (8%) случаев ГКМП и идиопатической ГЛЖ [22]. Bagnall RD, et al. показали, что ГКМП также является значимой причиной ВСС у лиц молодого возраста, не занимающихся профессиональным спортом. Они сообщили, что в 490 случаях ВСС в возрасте от 1 года до 35 лет в 20 случаях причиной явилось наличие ГКМП (4%) [23].

Ранние клинические описания ГКМП включали показатели смертности до 6% в год, что в значительной степени отражало ограниченные возможности лечения, доступные в то время. Однако с помощью современных терапевтических стратегий можно значительно изменить клиническое течение данного заболевания [3]. В частности, стратегии стратификации риска позволили более тщательно отбирать пациентов для первичной профилактики ВСС и установки имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД). Крупные когортные исследования показали, что в настоящее время можно добиться гораздо более низкой смертности, связанной с ГКМП, равной 0,5% в год [24].

Стратификация риска ВСС

Принимая во внимание тот факт, что ВСС является ведущей причиной смерти при ГКМП, всем пациентам с данной кардиомиопатией рекомендуется комплексная оценка 5-летнего риска ВСС при первоначальном обследовании с последующей переоценкой каждые 1-2 года или при изменении клинического статуса [1, 9, 25]. В настоящее время оценка риска осуществляется в соответствии с одной из двух моделей: европейской или американской.

К европейской модели относится шкала HCM Risk-SCD (Sudden Cardiac Death in Hypertrophic CardioMyopathy), которая используется для пациентов >16 лет, не занимающихся профессиональным спортом [26]. При расчете учитывается возраст, семейный анамнез ВСС, необъяснимые синкопальные состояния, градиент давления в выводящем тракте левого желудочка (ЛЖ), максимальная толщина стенки ЛЖ, диаметр левого предсердия, эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии (НУЖТ) [25, 26]. В обновленных рекомендациях Европейского кардиологического общества по кардиомиопатиям 2023г в случае расчетного риска <4% (низкий) предлагается рассмотреть установку ИКД (класс рекомендаций IIB) при наличии ≥1 клинических факторов риска: фракция выброса ЛЖ <50%, позднее накопление гадолиния (ПНГ) по данным МРТ сердца с контрастным усилением >15% [10]. Для определения риска у лиц <16 лет в настоящее время используется шкала HCM Risk-Kids (Sudden Cardiac Death in Childhood Hypertrophic CardioMyopathy) [20].

К основным факторам риска в американской модели относятся ВСС у близких родственников (вследствие или вероятно вследствие ГКМП), массивная гипертрофия с толщиной стенки >30 мм в одном из сегментов ЛЖ, эпизоды синкопальных состояний, апикальная аневризма ЛЖ, систолическая дисфункция ЛЖ. У отдельных пациентов с ГКМП без основных факторов риска ВСС, у которых решение об имплантации дефибриллятора остается неопределенным, ИКД может быть рассмотрен при наличии ПНГ $>15\%$ (класс рекомендаций IIb) [9].

Цель — изучить описанные в настоящее время морфологические, биохимические, молекулярно-генетические маркеры фиброза миокарда и охарактеризовать их связь с сердечно-сосудистыми событиями у пациентов с ГКМП.

Материал и методы

Проведен поиск актуальной информации за последние 15 лет в электронных базах данных eLibrary, PubMed по ключевым словам: "риск внезапной смерти при гипертрофической кардиомиопатии", "роль фиброза миокарда у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией", "биохимические маркеры фиброза миокарда у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией", "морфологическая оценка фиброза миокарда у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией". Поиск проводили по заголовкам, содержанию аннотаций, ключевым словам. Всего проанализировано 75 публикаций, после тщательного отбора (исключения тезисов в сборниках, малодостоверных публикаций) в качестве источников литературы выбрана 51 статья.

Результаты

МРТ и риск внезапной смерти

Предполагается, что субстратом потенциально опасных для жизни желудочковых аритмий при ГКМП является фиброз миокарда. Золотой стандарт диагностики фиброза миокарда — эндомикардиальная биопсия, однако она имеет ряд ограничений в клиническом применении. В настоящее время использование МРТ сердца с определением ПНГ позволяет идентифицировать и количественно оценить миокардиальный фиброз неинвазивным способом. Moravsky G, et al. в 2013г продемонстрировали корреляцию между степенью миокардиального фиброза в ЛЖ по результатам гистологического исследования после септальной миоэктомии и распространенностью ПНГ по данным МРТ сердца до миоэсэпэктомии [14, 15]. В ряде исследований продемонстрирована связь между наличием ПНГ и НУЖТ при амбулаторном холтеровском мониторировании [27, 28]. В связи с тем, что НУЖТ является независимым предиктором ВСС, полученные данные послужили основанием к изучению взаимосвязей между ПНГ по данным МРТ и риском ВСС [29, 30].

В 2013г Prinz C, et al. провели исследование с участием 87 пациентов с ГКМП и высоким риском ВСС, которым перед установкой ИКД проводилась МРТ сердца с определением ПНГ с использованием 17-сегментной модели ЛЖ для оценки степени фиброза миокарда полуколичественным методом [31]. Во время последующего наблюдения у 15 пациентов было зафиксировано 50 срабатываний ИКД (14 разрядов и 36 эпизодов анти-тахикардитической стимуляции), у 28 пациентов были зарегистрированы эпизоды фибрилляции предсердий. При многофакторном регрессионном анализе была обнаружена независимая ассоциация ($p<0,01$) между фиброзом миокарда и устойчивой желудочковой тахикардией (УЖТ). Авторами были сделаны выводы, что в когорте пациентов с клиническими маркерами высокого риска ВСС тяжесть фиброза миокарда, выявленная с помощью простой балльной системы оценки ПНГ при МРТ, связана с развитием нарушений ритма сердца и срабатыванием ИКД в последующем [32]. В 2014г была опубликована работа Chan RH, et al., в которой оценивали связь между распространенностью ПНГ по МРТ и сердечно-сосудистыми исходами у 1293 пациентов с ГКМП. Медиана наблюдения составила 3,3 года, во время которых 14 пациентов умерли внезапно, 6 пережили остановку сердца, у 17 пациентов зарегистрированы срабатывания ИКД по поводу УЖТ/ФЖ. При оценке степени фиброза и ПНГ $\geq 15\%$ от массы ЛЖ было продемонстрировано 2-кратное увеличение риска развития ВСС. Отсутствие ПНГ ассоциировалось с более низким риском развития неблагоприятных событий ($p=0,02$). Авторы пришли к выводу, что количественная оценка фиброза миокарда, основанная на МРТ сердца с ПНГ, предоставляет дополнительную информацию для стратификации риска развития ВСС среди пациентов с ГКМП [33]. Позже Weng Z, et al. опубликовали результаты метаанализа исследований, в которых оценивалась роль ПНГ по МРТ сердца в стратификации риска пациентов с ГКМП [34]. Были выделены 5 исследований, включающих 2993 пациента (средний возраст 54,6 года; медиана наблюдения 36,8 мес.). После обобщения данных метаанализ показал, что наличие ПНГ ассоциировано с повышенным риском ВСС ($p<0,001$), сердечной смерти ($p=0,001$), смерти от всех причин ($p=0,004$). В трех публикациях представлены результаты количественной оценки ПНГ и выявлена значимая связь между степенью ПНГ и риском развития ВСС ($p<0,001$), риском смерти от всех причин ($p=0,002$), смерти от сердечной недостаточности ($p=0,001$) и сердечно-сосудистой смерти ($p<0,001$). Таким образом, количественная оценка фиброза миокарда с помощью МРТ с контрастным усилением гадолинием может быть клинически полезным инструментом для стратифи-

кации риска у пациентов с ГКМП [34]. Mentias A, et al. в 2018г опубликовали результаты наблюдательного исследования с участием 1423 пациентов с ГКМП >18 лет с низким (<4%) или средним (от 4 до 6%) 5-летним риском ВСС (на основе шкалы HCM Risk-SCD) и сохраненной фракцией выброса ЛЖ ($\geq 55\%$, первоначально измеренной при ЭхоКГ и впоследствии подтвержденной данными МРТ). Первичной комбинированной конечной точкой была ВСС и разряд ИКД. Средний 5-летний риск ВСС составил $2,3 \pm 2,0$. У 50% было выявлено ПНГ по данным МРТ. 458 пациентов были без обструкции выходного тракта ЛЖ, 965 — с обструкцией (из них 686 были подвергнуты миоэпектомии). За время наблюдения $4,7 \pm 2,0$ года наблюдения 60 (4%) пациентов достигли конечной точки. При статистическом анализе ПНГ >15% было связано с повышенным риском неблагоприятных событий. В подгруппе пациентов с обструктивной формой ГКМП ПНГ >15% ассоциировалась с более высокой частотой ВСС, а в группе с миоэпектомией — с более низкой. В результате было показано, что у взрослых пациентов с ГКМП низкого/среднего риска с сохраненной систолической функцией ЛЖ процент ПНГ достоверно ассоциировался с высокой частотой неблагоприятного исхода, что послужило доказательством его дополнительной прогностической ценности его определения [35].

Liu J, et al. в 2022г исследовали характеристики замещающего фиброза при ГКМП и оценивали прогностическую ценность региональной распространенности фиброза по данным МРТ сердца с ПНГ. У 798 участников была проанализирована глобальная и сегментарная степень ПНГ в ЛЖ. Первичной конечной точкой была смерть от всех причин. У 35 (4%) участников наступила смерть от любой причины в течение среднего периода наблюдения, составившего 2,9 года (1,5–4,7). В исследовании было показано, что глобальная распространенность ПНГ и сегментарная распространенность ПНГ были связаны с неблагоприятными исходами [36].

Биомаркеры фиброза

Фиброз миокарда характеризуется преобладанием синтеза коллагена I и III типов над деградацией, что приводит к аккумуляции избытка волокон. Выделяют два различных варианта аккумуляции коллагена при фиброзе миокарда: очаговый фиброз, при котором происходит замещение погибших кардиомиоцитов с формированием рубцов (заместительный фиброз), и диффузный фиброз, который развивается в интерстициальном или периваскулярном пространстве и, как правило, не сопровождается существенной потерей функционирующих клеток (реактивный фиброз). Для ГКМП наиболее характерен диффузный тип [37].

Несмотря на все более широкое использование МРТ сердца в диагностике фиброза миокарда

и стратификации пациентов высокого риска ВСС, актуальным и перспективным направлением остается определение биомаркеров развития фиброза миокарда. Биомаркеры могут быть использованы как неинвазивный метод выявления фиброза в дополнение к МРТ. В течение последних 15 лет было проведено много исследований, доказывающих диагностическую значимость определения различных маркеров фиброза.

Так, Ding Y, et al. высказали предположение о взаимосвязи ряда биомаркеров фиброза миокарда (С-концевого пропептида проколлагена I типа (PICP), матриксной металлопротеиназы (ММП) 9 типа, семейства микроРНК 29) и степени фиброза при ГКМП по результатам эндомикардиальной биопсии [38].

В 2008г Roldán V, et al. провели исследование с целью изучить связь между системой ММП, ферментов, участвующих в деградации коллагена, наличием ПНГ при МРТ сердца и повышением N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) при ГКМП. В исследование были включены 67 пациентов с ГКМП (в возрасте 49 ± 14 лет) и 58 пациентов группы контроля аналогичного возраста и пола. Было показано, что более высокий уровень ММП-9 ассоциировался с наличием ПНГ по данным МРТ у пациентов с ГКМП. Эти результаты позволили предположить, что система ММП играет важную роль в ремоделировании миокарда и формировании фиброза при этом заболевании [39].

Fang L, et al. в 2015г изучали циркулирующие микроРНК как потенциальные биомаркеры диффузного фиброза миокарда у пациентов с ГКМП. Пациенты были разделены на две группы. В первую группу включили 8 пациентов с ГКМП и 4 здоровых участника, был проведен скрининг 84 микроРНК, из которых были отобраны 16 микроРНК на основе их релевантности к фиброзу миокарда для дальнейшей валидации. 55 пациентам с ГКМП во второй группе проводили анализ на отобранные 16 микроРНК методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени; кроме того, всем пациентам была выполнена МРТ сердца с контрастированием. Обнаружено, что 14 циркулирующих микроРНК (18a-5p, 146a-5p, 30d-5p, 17-5p, 200a-3p, 19b-3p, 21-5p, 193-5p, 10b-5p, 15a-5p, 192-5p, 296-5p, 29a-3p, 133a-3p) были ассоциированы с диффузным фиброзом миокарда, количественно определяемым постконтрастным T1-картированием при МРТ. Было показано, что индивидуальное определение микроРНК имеет умеренную диагностическую ценность при диффузном фиброзе, однако диагностическая способность значительно улучшается для комбинации из 8 микроРНК (18a-5p, 30d-5p, 21-5p, 193-5p, 10b-5p, 15a-5p, 296-5p, 29a-3p). Эти данные свидетельствуют о том, что циркулирующие

микроРНК могут являться кандидатами в качестве биомаркеров диффузного фиброза миокарда при ГКМП [40]. Однако чувствительность, специфичность, влияние преаналитических этапов на обнаружение и количественную оценку микроРНК имеют решающее значение при рассмотрении вопроса об их использовании в качестве клинических биомаркеров.

В 2016г Münch J, et al. стремились идентифицировать биомаркеры, которые коррелируют с фиброзом миокарда при ПНГ по данным МРТ и/или с сердечными событиями (синкопе, НУЖТ, УЖТ) у пациентов с ГКМП. В исследовании участвовали 54 пациента с ГКМП с подтвержденным по данным МРТ сердца фиброзом миокарда. Были проанализированы концентрации в сыворотке крови ММП-1, -2, -3, -9 и тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 (ТИМП-1) методом иммуноферментного анализа, концентрации N-концевого пропептида проколлагена I типа (PINP), N-концевого пропептида проколлагена III типа (PIINP) и C-концевого телопептида коллагена I типа (CITP) методом радиоиммунного анализа, и получены данные, свидетельствующие о том, что ММП-9 может являться полезным биомаркером фиброза и сердечных событий у женщин с ГКМП, в то время как ММП-3 ассоциируется с более высокой частотой событий независимо от фиброза и пола [41].

Gawor M, et al. в 2017г оценивали растворимый супрессор туморогенности-2 (sST2), член суперсемейства рецепторов интерлейкина-1, и галектин-3 (Gal-3), белок семейства β -галактозидсвязывающих белков, которые играют важную роль в межклеточной адгезии, взаимодействиях клетка-матрикс, активации макрофагов, ангиогенезе, метастазировании, апоптозе, как потенциально новые биомаркеры для лучшей стратификации риска при ГКМП. Была отобрана группа пациентов с ГКМП и здоровые лица для контрольной группы. У всех участников оценивались уровни sST2 и Gal-3 в сыворотке крови. Концентрации sST2 и Gal-3 у пациентов с ГКМП были значительно выше показателей группы контроля, при этом не было выявлено значимой взаимосвязи между уровнями sST2 и Gal-3 и расчетным риском ВСС, наличием обмороков в анамнезе, семейным анамнезом ВСС и ЭхоКГ параметрами [42].

Zhou Y, et al. в 2018г исследовали связь между уровнем апелина-13 (белок семейства апелина — естественного антагониста ангиотензина II, по данным исследований может предотвращать активацию сердечных фибробластов и экспрессию коллагена [43]) и фиброзом миокарда у пациентов с ГКМП, а также прогностические значения апелина для фиброза миокарда. Было включено 116 пациентов с ГКМП, у которых определялись уровни апелина-13 и высокочувствительного сердечного тропонина I (сTnI) в плазме крови. Наличие

и степень фиброза миокарда оценивали с помощью МРТ с контрастированием. Процент ПНГ отрицательно коррелировал с уровнем апелина-13 и положительно — с сTnI. Комбинированные измерения сывороточного апелина и максимальной толщины стенки ЛЖ, а также сTnI и максимальной толщины стенки ЛЖ показали более высокие прогностические значения для прогнозирования фиброза миокарда у пациентов с ГКМП [44].

В 2018г Emet S, et al. оценивали взаимосвязь между уровнем Gal-3 в сыворотке крови и критериями 5-летнего риска ВСС в соответствии со шкалой HCM Risk-SCD у 52 пациентов с ГКМП. Анализ клинического анамнеза показал, что у 9 пациентов была остановка сердца/разряд ИКД на фоне ЖТ/ФЖ, у 19 — обморок, у 28 — желудочковая тахикардия и у 32 — ВСС в семейном анамнезе. В каждой группе пациентов было обнаружено значимое повышение уровня Gal-3 в сравнении с остальными пациентами с ГКМП без соответствующих событий в анамнезе. Также были получены статистически значимые различия при сравнении средних уровней Gal-3 в сыворотке крови пациентов, разделенных на группы в соответствии с категориями риска ВСС. На основании полученных данных авторы предположили, что Gal-3 может служить дополнительным недорогим и легко доступным параметром для прогнозирования аритмии при ГКМП, а также может быть использован в качестве предиктора аритмического шторма у пациентов с ИКД [45].

Huang D, et al. в 2019г провели исследование с целью поиска циркулирующего биомаркера, коррелирующего с гипертрофией и фиброзом миокарда. Были включены 42 пациента с обструктивной формой ГКМП, диагностированной с помощью ЭхоКГ и МРТ, у которых проанализировали экспрессию микроРНК в плазме крови и ткани миокарда. Уровень микроРНК-221 в миокарде был значительно увеличен и достоверно коррелировал с объемной фракцией коллагена (ОФК) ($p < 0,001$), ПНГ ($p = 0,048$) и уровнем микроРНК-221 в периферической крови ($p = 0,004$). Кроме того, уровень микроРНК-221 в плазме крови достоверно коррелировал с ОФК ($p = 0,002$), ПНГ ($p = 0,004$), максимальной толщиной межжелудочковой перегородки как по данным ЭхоКГ ($p = 0,042$), так и по данным МРТ ($p = 0,027$). В итоге авторы пришли к выводам, что микроРНК-221 может быть использована в качестве биомаркера для оценки гипертрофии и фиброза миокарда при обструктивной форме ГКМП [46].

Yang C, et al. в 2019г включили в свое исследование 52 пациента с ГКМП, которым была выполнена трансаортальная расширенная септальная миктотомия. Определяли и сравнивали уровни PINP, CITP, МПП-2 и МПП-9 и тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 как в плазме, так и в тканях миокарда, а также рассчитывали объ-

емную фракцию коллагена при гистологическом исследовании. Выявлена достоверная связь между уровнем P1СР в плазме крови и его содержанием в миокарде ($p=0,007$). Кроме того, уровень P1СР в плазме крови ($p=0,020$) положительно коррелировал с ОФК. Выявлена взаимосвязь уровня МПП-2 в плазме крови с ОФК ($p=0,006$). Пациенты, принимавшие блокаторы кальциевых каналов (дилтиазем или верапамил), имели значительно более низкие уровни P1СР в плазме крови, содержание P1СР в миокарде и ОФК по сравнению с пациентами, не принимавшими блокаторы кальциевых каналов. Таким образом, у пациентов с ГКМП P1СР плазмы количественно отражает содержание P1СР в миокарде и фиброз, этот факт позволяет предположить, что P1СР может быть использован в качестве биомаркера фиброза миокарда при ГКМП. Учитывая положительную корреляцию с ОФК и степенью ПНГ по данным МРТ, можно полагать, что плазменная МПП-2 также может быть потенциальным биомаркером фиброза у пациентов с ГКМП [47].

Scolari FL, et al. в 2020г провели систематический обзор исследований, оценивающих связь микроРНК с фиброзом миокарда и ГКМП. Было отобрано 13 исследований, включивших в общей сложности 329 пациентов. Восемьдесят семь микроРНК были дифференцированно экспрессированы у пациентов с ГКМП, наиболее часто сообщалось о микроРНК-21, микроРНК-29а и микроРНК-133. Корреляция с гипертрофией и фиброзом ЛЖ была оценена в 3-х исследованиях для микроРНК-21, в 4-х — для микроРНК-133 и в 6-и — для микроРНК-29а, для которой связь наиболее часто была значимой, что позволило рассматривать ее в качестве многообещающего биомаркера фиброза миокарда у пациентов с ГКМП [48].

Зайцев В. В. и др. в 2020г также провели исследование с участием 47 пациентов с обструктивной формой ГКМП, которым в последующем была выполнена септальная миэктомия. У всех участников было подтверждено повышение уровней MMP-2, -9, TIMP-1, Gal-3, sST2, C1TR, P1СР, P1HNP, трансформирующего фактора роста- β 1. Однако

корреляции между уровнем биомаркеров и степенью фиброза по данным морфометрического анализа интраоперационных биоптатов миокарда и МРТ сердца не выявлено [49].

В 2020г Vullaganti S, et al. стремились связать наличие замещающего фиброза, измеряемого методом ПНГ, и диффузного фиброза, измеряемого по внеклеточному объему коллагена с помощью МРТ, с выявленными ВНП в генах саркомерных белков. В исследование было включено 336 пациентов с ГКМП, которым было выполнено МРТ с определением ПНГ, 73-м из них проведено генетическое тестирование. В результате был сделан вывод о том, что генотипированные пациенты с ГКМП с идентифицированными ВНП в генах саркомерных белков имеют больший процент ПНГ и больший региональный, но не глобальный внеклеточный объем коллагена, чем пациенты с ГКМП без идентифицированного ВНП. Таким образом, можно предположить, что наличие ВНП в генах саркомерных белков ассоциировано с выраженностью фиброза, что может способствовать худшим исходам у пациентов с выявленной мутацией [50].

Заключение

Несмотря на существующие шкалы оценки риска ВСС при ГКМП, по-прежнему, есть пациенты, у которых риск ВСС остается неопределенным, кроме того, случаи ВСС регистрируются и среди пациентов низкого риска. Из вышесказанного следует, что необходимо продолжать поиск новых маркеров для более точной оценки клинической ситуации. Маркеры фиброза миокарда потенциально могут быть использованы для улучшения стратификации риска пациентов с ГКМП, а также в качестве альтернативы выполнению МРТ сердца в тех случаях, когда диагноз ГКМП не вызывает сомнений, при наличии противопоказаний или ограничений для проведения МРТ.

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

Литература/References

- Gabrusenko SA, Gudkova AY, Kozioleva NA, et al. 2020 Clinical Practice Guidelines for Hypertrophic Cardiomyopathy. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(5):4541. (In Russ.) Габрусенко С.А., Гудкова А.Я., Козиолева Н.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению гипертрофической кардиомиопатии. Российский кардиологический журнал. 2021;26(5):4541. doi:10.15829/1560-4071-2021-4541.
- Olivetto I, Cecchi F, Poggesi C, et al. Developmental origins of hypertrophic cardiomyopathy phenotypes: A unifying hypothesis. Nat Rev Cardiol. 2009;6(4):317-21. doi:10.1038/nrcardio.2009.9.
- Maron BJ. Clinical Course and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2018;379(7):655-68. doi:10.1056/nejmra1710575.
- Kramer CM, Appelbaum E, Desai MY, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy Registry. Am. Heart J. 2015;170(2):223-30. doi:10.1016/j.ahj.2015.05.013.
- O'Hanlon R, Mohiaddin RH. Inherited cardiomyopathies. Magn Reson Imaging Congenit Hear Dis. 2012. pp. 211-229. doi:10.1007/978-1-4471-4267-6_13.
- Kaski JP, Syrris P, Esteban MT, et al. Prevalence of sarcomere protein gene mutations in preadolescent children with hypertrophic cardiomyopathy. Circ Cardiovasc Genet. 2009;2(5):436-41. doi:10.1161/circgenetics.108.821314.
- Gabrusenko SA, Seleznev DM, Parfenova EV, et al. The role of mutation in cardiac beta-myosin heavy chain gene in population of patients. Kardiologiya. 2005;45(4):15-20. (In Russ.)

- Габрусенко С.А., Селезнёв Д.М., Парфенова Е.В. и др. Роль мутаций в гене тяжелой цепи сердечного β -миозина в российской популяции больных с гипертрофической кардиомиопатией. Кардиология. 2005;45(4):15-20.
8. Olivetto I, Girolami F, Ackerman MJ, et al. Myofilament protein gene mutation screening and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy. Mayo Clin Proc. 2008;83(6):630-8. doi:10.4065/83.6.630.
9. Ommen SR, Mital S, Burke MA, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2020;76(25):e159-e240. doi:10.1016/j.jacc.2020.08.045.
10. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. Eur Heart J. 2023;00:1-124. doi:10.1093/eurheartj/ehad194.
11. Chute M, Aujla P, Jana S, et al. The non-fibrillar side of fibrosis: Contribution of the basement membrane, proteoglycans, and glycoproteins to myocardial fibrosis. J Cardiovasc Dev Dis. 2019;6(4). doi:10.3390/jcdd6040035.
12. Frangogiannis NG. Transforming growth factor- β in tissue fibrosis. J Exp Med. 2020;217(3):1-16. doi:10.1084/jem.20190103.
13. Shirani J, Pick R, Roberts WC, et al. Morphology and Significance of the Left Ventricular Collagen Network in Young Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy and Sudden Cardiac Death. JACC. 1999;35(1):1-9.
14. Moravsky G, Ofek E, Rakowski H, et al. Myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy: Accurate reflection of histopathological findings by CMR. JACC Cardiovasc Imaging. 2013;6(5):587-96. doi:10.1016/j.jcmg.2012.09.018.
15. Weissler-Snir A, Adler A, Williams L, et al. Prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: Bridging the gaps in knowledge. Eur Heart J. 2017;38(22):1728-37. doi:10.1093/eurheartj/ehw268.
16. Semsarian C, Ingles J, Maron MS, et al. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2015;65(12):1249-54. doi:10.1016/j.jacc.2015.01.019.
17. Alcalai R, Seidman JG, Seidman CE. Genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy: From bench to the clinics. J Cardiovasc Electrophysiol. 2008;19(1):104-10. doi:10.1111/j.1540-8167.2007.00965.x.
18. McKenna W, Deanfield J, Faruqi A, et al. Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: Role of age and clinical, electrocardiographic and hemodynamic features. Am J Cardiol. 1981;47(3):532-8. doi:10.1016/0002-9149(81)90535-X.
19. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Eur Heart J. 2015;36(41):2793-867. doi:10.1093/eurheartj/ehv316.
20. Miron A, Lafreniere-Roula M, Steve Fan CP, et al. A validated model for sudden cardiac death risk prediction in pediatric hypertrophic cardiomyopathy. Circulation. 2020;142(3):217-29. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047235.
21. Maron BJ, Udelson JE, Bonow RO, et al. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes with Cardiovascular Abnormalities: Task Force 3: Hypertrophic Cardiomyopathy, Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy and Other Cardiomyopathies, and Myocarditis: A Scientific. Circulation. 2015;132(22):e273-80. doi:10.1161/CIR.0000000000000239.
22. Harmon KG, Asif IM, Maleszewski JJ, et al. Response to Letter Regarding Article, "Incidence, cause, and comparative frequency of sudden cardiac death in national collegiate athletic association athletes: A decade in review". Circulation. 2016;133(12):e447. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.020661.
23. Bagnall RD, Weintraub RG, Ingles J, et al. A Prospective Study of Sudden Cardiac Death among Children and Young Adults. N Engl J Med. 2016;374(25):2441-52. doi:10.1056/nejmoa1510687.
24. Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, et al. How hypertrophic cardiomyopathy became a contemporary treatable genetic disease with low mortality: Shaped by 50 years of clinical research and practice. JAMA Cardiol. 2016;1(1):98-105. doi:10.1001/jamacardio.2015.0354.
25. Zamorano JL, Anastasakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. Eur Heart J. 2014;35(39):2733-79. doi:10.1093/eurheartj/ehu284.
26. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-SCD). Eur Heart J. 2014;35(30):2010-20. doi:10.1093/eurheartj/ehd439.
27. Kwon DH, Setser RM, Popović ZB, et al. Association of myocardial fibrosis, electrocardiography and ventricular tachyarrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy: A delayed contrast enhanced MRI study. Int J Cardiovasc Imaging. 2008;24(6):617-25. doi:10.1007/s10554-008-9292-6.
28. Adabag AS, Maron BJ, Appelbaum E, et al. Occurrence and Frequency of Arrhythmias in Hypertrophic Cardiomyopathy in Relation to Delayed Enhancement on Cardiovascular Magnetic Resonance. J Am Coll Cardiol. 2008;51(14):1369-74. doi:10.1016/j.jacc.2007.11.071.
29. Monserrat L, Elliott PM, Gimeno JR, et al. Non-sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: An independent marker of sudden death risk in young patients. J Am Coll Cardiol. 2003;42(5):873-9. doi:10.1016/S0735-1097(03)00827-1.
30. Adabag AS, Casey SA, Kuskowski MA, et al. Spectrum and prognostic significance of arrhythmias on ambulatory Holter electrocardiogram in hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2005;45(5):697-704. doi:10.1016/j.jacc.2004.11.043.
31. Prinz C, Schwarz M, Illic I, et al. Myocardial Fibrosis Severity on Cardiac Magnetic Resonance Imaging Predicts Sustained Arrhythmic Events in Hypertrophic Cardiomyopathy. Can J Cardiol. 2013;29(3):358-63. doi:10.1016/j.cjca.2012.05.004.
32. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. J Cardiovasc Magn Reson. 2002;4(2):203-10. doi:10.1081/JCMR-120003946.
33. Chan RH, Maron BJ, Olivetto I, et al. Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Circulation. 2014;130(6):484-95. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007094.
34. Weng Z, Yao J, Chan RH, et al. Prognostic Value of LGE-CMR in HCM: A Meta-Analysis. JACC Cardiovasc Imaging. 2016;9(12):1392-402. doi:10.1016/j.jcmg.2016.02.031.
35. Mentias A, Raeisi-Giglou P, Smedira NG, et al. Late Gadolinium Enhancement in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy and Preserved Systolic Function. J Am Coll Cardiol. 2018;72(8):857-70. doi:10.1016/j.jacc.2018.05.060.
36. Liu J, Zhao S, Yu S, et al. Patterns of Replacement Fibrosis in Hypertrophic Cardiomyopathy. Radiology. 2022;302(2):298-306. doi:10.1148/radiol.2021210914.
37. Karetnikova VN, Kashtalap VV, Kosareva SN, et al. Myocardial fibrosis: Current aspects of the problem. Terapevticheskii arkhiv. 2017;89(1):88-93. (In Russ.) Каретникова В.Н., Кашталап В.В., Косарева С.Н. и др. Фиброз миокарда: современные аспек-

- ты проблемы. Терапевтический архив. 2017;89(1):88-93. doi:10.17116/terarkh201789188-93.
38. Ding Y, Wang Y, Zhang W, et al. Roles of Biomarkers in Myocardial Fibrosis. *Aging Dis.* 2020;11(5):1157. doi:10.14336/ad.2020.0604.
39. Roldán V, Marín F, Gimeno JR, et al. Matrix metalloproteinases and tissue remodeling in hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J.* 2008;156(1):85-91. doi:10.1016/j.ahj.2008.01.035.
40. Fang L, Ellims AH, Moore X, et al. Circulating microRNAs as biomarkers for diffuse myocardial fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Transl Med.* 2015;13(1):1-12. doi:10.1186/s12967-015-0672-0.
41. Münch J, Avanesov M, Bannas P, et al. Serum Matrix Metalloproteinases as Quantitative Biomarkers for Myocardial Fibrosis and Sudden Cardiac Death Risk Stratification in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Card Fail.* 2016;22(10):845-50. doi:10.1016/j.cardfail.2016.03.010.
42. Gawor M, Śpiewak M, Janas J, et al. The usefulness of sST2 and galectin-3 as novel biomarkers for better risk stratification in hypertrophic cardiomyopathy. *Kardiol Pol.* 2017;75(10):997-1004. doi:10.5603/KP.a2017.0118.
43. Pchejetski D, Foussal C, Alfarano C, et al. Apelin prevents cardiac fibroblast activation and collagen production through inhibition of sphingosine kinase 1. *Eur Heart J.* 2012;33(18):2360-9. doi:10.1093/eurheartj/ehr389.
44. Zhou Y, Yuan J, Wang Y, et al. Predictive values of apelin for myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Int Heart J.* 2019;60(3):648-55. doi:10.1536/ihj.18-598.
45. Emet S, Dadashov M, Sonsoz MR, et al. Galectin-3: A Novel Biomarker Predicts Sudden Cardiac Death in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Med Sci.* 2018;356(6):537-43. doi:10.1016/j.amjms.2018.08.013.
46. Huang D, Chen Z, Wang J, et al. MicroRNA-221 is a potential biomarker of myocardial hypertrophy and fibrosis in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Biosci Rep.* 2020;40(1):1-13. doi:10.1042/BSR20191234.
47. Yang C, Qiao S, Song Y, et al. Procollagen type I carboxy-terminal propeptide (PICP) and MMP-2 are potential biomarkers of myocardial fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovasc Pathol.* 2019;43:107150. doi:10.1016/j.carpath.2019.107150.
48. Scolari FL, Faganello LS, Garbin HI, et al. A systematic review of microRNAs in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2021;327:146-54. doi:10.1016/j.ijcard.2020.11.004.
49. Zaitsev VV, Gurshchenkov AV, Mitrofanova LB, et al. Clinical significance of different assessment methods of myocardial fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Kardiologija.* 2020;60(3):44-50. doi:10.18087/cardio.2020.3.n561.
50. Vullaganti S, Levine J, Raiker N, et al. Fibrosis in Hypertrophic Cardiomyopathy Patients With and Without Sarcomere Gene Mutations. *Hear Lung Circ.* 2021;30(10):1496-501. doi:10.1016/j.hlc.2021.04.008.

Бустерная вакцинация против вируса SARS-CoV-2: механизмы и эффективность

Бернс С. А., Веремеев А. В., Савичева А. А., Горшков А. Ю., Драпкина О. М.

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

Пандемия COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019) стала не только серьезным испытанием для системы здравоохранения во всем мире, но и стимулом интенсивных исследований и разработок по внедрению инновационных технологий и препаратов, в частности вакцин против вируса SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2). Первые кампании по вакцинации обеспечили существенную защиту от тяжелого течения и госпитализации, однако появление новых вариантов SARS-CoV-2 требует дальнейшего всестороннего исследования и внедрения бустерных вакцинаций. Бустерная вакцинация — важнейший инструмент стимуляции иммунитета и увеличения продолжительности защиты от тяжелого течения заболевания, вызванного SARS-CoV-2. Изучение бустерных вакцин, включая вакцины BioNTech/Pfizer, Moderna, Oxford AstraZeneca, Sputnik V, Sinopharm и Covaxin, проливает свет на их уникальные механизмы действия и вклад в формирование длительного иммунитета, а анализ клинических данных демонстрирует их эффективность и безопасность. В обзоре обобщены современные знания о бустерных прививках против COVID-19 с основным акцентом на механизмах их действия и эффективности, рассматривается сложная работа иммунной системы в ответ на COVID-19, подчеркивается роль клеток памяти, реакций антител и клеточного иммунитета.

Ключевые слова: COVID-19, вакцинация, бустерная вакцина, иммунитет, иммунный ответ, SARS-CoV-2, пандемия.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках государственного задания (проспективный регистр САТУРН "Сравнительная оценка реактогенности и иммуногенности гетерологических схем вакцинации против COVID-19", государственное задание № 122013100211-8).

Поступила 27/10-2023

Рецензия получена 25/11-2023

Принята к публикации 27/11-2023



Для цитирования: Бернс С. А., Веремеев А. В., Савичева А. А., Горшков А. Ю., Драпкина О. М. Бустерная вакцинация против вируса SARS-CoV-2: механизмы и эффективность. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(12):3820. doi:10.15829/1728-8800-2023-3820. EDN WQJMTTR

Booster vaccination against the SARS-CoV-2: mechanisms and efficiency

Berns S. A., Veremeyev A. V., Savicheva A. A., Gorshkov A. Yu., Drapkina O. M.

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

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic was not only a serious challenge for the healthcare system around the world, but also an incentive for intensive research and development for the introduction of innovative technologies and drugs, in particular vaccines against the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-COV-2). The first vaccination campaigns provided significant protection against severe disease course and hospitalization. However, new SARS-COV-2 variants require further comprehensive research and the introduction of booster vaccination. Booster vaccination is the most important tool for immunostimulation and increase of protection duration against the severe disease course. The study of booster vaccines, including BioNTech/Pfizer, Moderna, Oxford AstraZeneca, Sputnik V, Sinopharm and Covaxin vaccines, sheds light on their unique action mechanisms and contribution to long-term immunity. The analysis of clinical data demonstrates their effectiveness and safety. The review summarizes modern knowledge about booster vaccinations against the COVID-19

with focus on action mechanisms and efficiency. In addition, the immune system function in response to COVID-19 is considered, while the role of memory cells, antibody and cellular immunity reactions are emphasized.

Keywords: COVID-19, vaccination, booster vaccine, immunity, immune response, SARS-CoV-2, pandemic.

Relationships and Activities. The work was carried out within a state assignment (the prospective registry SATURN "Comparative assessment of reactogenicity and immunogenicity of heterologous vaccination schemes against COVID-19") № 122013100211-8.

Berns S. A.* ORCID: 0000-0003-1002-1895, Veremeyev A. V. ORCID: 0000-0001-9946-1015, Savicheva A. A. ORCID: 0000-0003-0068-8071, Gorshkov A. Yu. ORCID: 0000-0002-1423-214X, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: svberns@yandex.ru

[Бернс С. А.* — д.м.н., руководитель лаборатории патогенетических аспектов коморбидности, профессор кафедры терапии Института профессионального образования и аккредитации, ORCID: 0000-0003-1002-1895, Веремеев А. В. — к.м.н., советник директора, ORCID: 0000-0001-9946-1015, Савичева А. А. — аспирант отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0003-0068-8071, Горшков А. Ю. — к.м.н., зам. директора по научной и амбулаторно-поликлинической работе, ORCID: 0000-0002-1423-214X, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

*Corresponding author: svberns@yandex.ru

Received: 27/10-2023

Revision Received: 25/11-2023

Accepted: 27/11-2023

For citation: Berns S. A., Veremeyev A. V., Savicheva A. A., Gorshkov A. Yu., Drapkina O. M. Booster vaccination against the SARS-CoV-2: mechanisms and efficiency. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(12):3820. doi:10.15829/1728-8800-2023-3820. EDN WQJMTN

ACE2 — рецептор ангиотензин-превращающего фермента 2, COVID-19 — COroNaVirus Disease 2019, SARS-CoV-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2, мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Появление новых штаммов SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2) представляет собой серьезную медицинскую проблему.
- В настоящее время специфическим методом профилактики новой коронавирусной инфекции является вакцинация.

Что добавляют результаты исследования?

- Учитывая снижение эффективности поствакцинального иммунитета через несколько месяцев после введения вакцины, можно полагать, что бустерная вакцинация позволит увеличить продолжительность защиты от тяжелого течения COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019).
- Бустерная вакцинация способствует значительному усилению иммунитета за счет выработки антител и активизации клеток памяти.

Key messages

What is already known about the subject?

- The emergence of new Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) variants is a serious medical problem.
- Currently, a specific method for coronavirus disease 2019 (COVID-19) prevention is vaccination.

What might this study add?

- Given the decrease in the effectiveness of post-vaccination immunity a few months after the vaccination, booster vaccination should increase the duration of the protection against severe COVID-19.
- Booster vaccination contributes to a significant increase in immunity by developing antibodies and activating memory cells.

Введение

Пандемия COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019), вызванная SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2), внесла серьезные изменения в глобальную систему здравоохранения [1-3]. В ответ на этот вызов быстрая разработка и внедрение вакцин стали ключевой стратегией, направленной на смягчение распространения и воздействия вируса. Первые кампании по вакцинации принесли значительные успехи в снижении частоты тяжелого течения и, в итоге, смертности [4, 5]. Однако эволюция SARS-CoV-2, приводящая к появлению его новых вариантов, создала ситуацию, требующую постоянной адаптации стратегии вакцинации [6, 7].

Центральное место в этой адаптивной реакции занимает концепция бустерных прививок. Бустерная вакцинация представляет собой один из основных подходов, исторически используемых для укрепления ослабевающего иммунитета к патогенам, увеличения продолжительности защиты против инфекционных заболеваний¹.

В контексте COVID-19 необходимость вакцинации обусловлена несколькими взаимосвязанными факторами. Во-первых, SARS-CoV-2, характеризующийся генетической пластичностью, видоизменялся с появлением вариантов с разными антигенными профилями. Эти варианты ставят под сомнение стойкость иммунитета, сформированного в результате первичной вакцинации. Поэтому бустерные вакцинации стали необходимой контрмерой для укрепления иммунитета и реакции на антигенное разнообразие новых штаммов [8].

Во-вторых, новые клинические данные подчеркивают способность бустерных вакцинаций усиливать защитный иммунитет, особенно в контексте реакции антител и активации клеток памяти. Глубокое понимание механизмов, лежащих в основе бустерных эффектов, имеет решающее значение для оптимизации схем вакцинации и обеспечения их эффективности [8-10].

Цель настоящего обзора — обобщить накопленные знания о бустерной вакцинации против COVID-19, уделив особое внимание механизмам их действия и эффективности, рассмотреть сложную работу иммунной системы в ответ на возникновение COVID-19, оценить роль клеток памяти, реакции антител и клеточного иммунитета.

¹ WHO. Interim statement on booster doses for COVID-19 vaccination 2021 Available at: <https://www.who.int/news/item/22-12-2021-interim-statement-on-booster-doses-for-covid-19-vaccination---Update-22-December-2021> (15.09.2023).

Материал и методы

Поиск отечественных и зарубежных публикаций по исследуемой теме проводился в базах данных PubMed, РИНЦ и eLibrary с использованием следующих ключевых слов: вакцинация (vaccination), бустерная вакцинация (booster vaccination), COVID-19, SARS-CoV-2, пандемия (pandemic), иммунитет (immunity), реактогенность (reactogenicity), ревакцинация (revaccination), гуморальный иммунитет (humoral immunity), клеточный иммунитет (cellular immunity). Проведен анализ информации, представленной в литературных обзорах, оригинальных статьях, метаанализах. Поиск проводили по заголовкам, содержанию аннотаций, ключевым словам. Всего проанализировано 69 публикаций, после тщательного отбора (исключения тезисов в сборниках, малодостоверных публикаций) в качестве источников литературы выбрано 38. Глубина поиска составила 12 лет. Годы поиска 2011–2023 гг. В связи с обширностью поискового запроса данный обзор носит описательный характер.

Работа выполнена в рамках государственного задания (проспективный регистр САТУРН (Сравнительная оценка реактогенности и иммуногенности гетерологичных схем вакцинации против COVID-19), государственное задание № 122013100211-8).

Результаты

Бустерные вакцинации — общие сведения

Иммунологическая память, заложенная первичными вакцинами, остается неактивной и со временем эффективность В-клеток и Т-клеток памяти может ослабевать, снижая реактивность иммунной системы. В отличие от первичной вакцинации, которая закладывает основу иммунитета, бустерные прививки служат иммунологическим катализатором для пробуждения этих клеток, а повторный контакт с вирусными антигенами или их фрагментами приводит к быстрому и усиленному иммунному ответу. Антитела, вырабатываемые в ответ на ревакцинацию, не просто избыточны, они высокоспецифичны, в результате чего вакцинация усиливает как количественный, так и качественный иммунный ответ [9].

Появление нового возбудителя — коронавируса 2 типа тяжелого респираторного синдрома (SARS-CoV-2) и последовавшая за ним пандемия COVID-19 позволили по-новому взглянуть на роль бустерных прививок. Это значение подчеркивается несколькими важнейшими факторами:

— SARS-CoV-2, являясь РНК (рибонуклеиновая кислота)-содержащим вирусом, обладает удивительной способностью к генетической вариабельности. Эта генетическая пластичность привела к появлению множества вариантов, причем некоторые из них обладают измененным антигенным профилем, в частности, это мутации в Spike (S)-белке (S-гликопротеин); вследствие этого они потенциально могут обходить иммунные реакции, вызванные первичной вакцинацией или предыдущей инфекцией [11];

— повторные вакцинации обеспечивают сохранение активности клеток памяти, а их способ-

ность к быстрому ответу приводит к резкому росту антигенспецифических антител и активации клеточного иммунитета [12];

— наблюдались случаи заболевания COVID-19 первично вакцинированных лиц, но уже с появлением более слабых симптомов.

Таким образом, можно предположить, что бустерные вакцинации усиливают иммунный ответ, снижают риск возникновения поствакцинальных инфекций, а в случаях, когда заражение все же происходит, значительно смягчают тяжесть течения заболевания, что опосредованно ограничивает распространение вируса в популяции [13].

Механизмы иммунного ответа при COVID-19

Понимание иммунного ответа при развившейся инфекции COVID-19 имеет ключевое значение для обоснования целесообразности бустерной вакцинации. При первом контакте с SARS-CoV-2 врожденный иммунитет быстро мобилизуется для немедленной защиты. Вирус проникает в клетки хозяина, благодаря связыванию S-белка с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (angiotensin converting enzyme, ACE2) [14]. Это взаимодействие запускает каскад событий, в том числе активацию клеток врожденного иммунитета, таких как макрофаги и дендритные клетки, которые распознают вирусные антигены через образующие рецепторы (PRR, pattern-recognition receptors), такие как Toll-подобные рецепторы (TLR, Toll-like receptor) и RIG-I-подобные рецепторы (Retinoic acid-inducible gene 1, RIG-I-like receptors, RLR). Задействование PRR инициирует выработку провоспалительных цитокинов и интерферонов I типа, которые ограничивают вирусную репликацию и запускают адаптивные иммунные реакции [15, 16].

Центральную роль в защите от SARS-CoV-2 играет адаптивный иммунитет, включающий В-клетки и Т-клетки [17]. При контакте с вирусом В-клетки активируются и подвергаются клональной экспансии, т.е. многократному делению, давая начало плазматическим клеткам, вырабатывающим антитела. Эти антитела, преимущественно классов IgM и IgG, направлены против различных вирусных компонентов, включая S-белок и нуклеокапсидный белок [18, 19].

Т-клетки также играют важнейшую роль в формировании иммунных механизмов, так CD4+ Т-хелперные клетки способствуют выработке В-клетками антител [20]. Цитотоксические Т-клетки CD8+ играют важную роль в непосредственном поражении и уничтожении инфицированных клеток [14]. Такой многогранный Т-клеточный ответ является неотъемлемой частью сдерживания распространения вируса и ограничения тяжести заболевания [21].

Отличительной особенностью адаптивного иммунитета является формирование иммунологи-

ческой памяти В-клетками и Т-клетками, которые активируются при повторной встрече с вирусом. В-клетки памяти сохраняют способность вырабатывать антитела, специфичные к антигенам SARS-CoV-2, а Т-клетки памяти обладают цитотоксическими свойствами, позволяющими быстро уничтожать инфицированные клетки [18, 21].

Гуморальный ответ на SARS-CoV-2 характеризуется выработкой антител, основной мишенью для которых является S-белок. Примечательно, что рецептор-связывающий домен (receptor binding domain, RBD) в составе S-белка содержит сайт связывания рецептора ACE2, что делает его критической мишенью для нейтрализующих антител [22]. Этот механизм лежит в основе технологии получения терапевтических антител против SARS-CoV-2.

Исследования также показали, что CD8+ Т-клетки, образующиеся при первичной инфекции SARS-CoV-2, проявляют определенную перекрестную реактивность с другими коронавирусами, в т.ч. с теми, которые вызывают обычные простудные заболевания [23]. Такая перекрестная реактивность подчеркивает потенциальную важность предсуществующей иммунной памяти в формировании ответа на SARS-CoV-2 и, как следствие, на бустерную вакцинацию [8].

Бустерные вакцины в фокусе клинического применения

В данном разделе рассматриваются бустерные вакцины, получившие наиболее широкое применение в мире — BioNTech/Pfizer, Moderna, Oxford/AstraZeneca, Sputnik V, Sinopharm и Covaxin, — и их роль в пандемии, вызванной SARS-CoV-2 [5, 24-33].

Исследования, оценивающие безопасность гомологичных и гетерологичных схем бустерной вакцинации, представлены в небольшом количестве. Так, в британском многоцентровом слепом рандомизированном исследовании Com-COV (Comparing COVID-19 Vaccine Schedule Combinations) сравнивались 4 комбинации вакцин: как гетерологичные, так и гомологичные схемы вакцинации с аденовирусной векторной вакциной Oxford/AstraZeneca и мРНК (матричная-РНК)-вакциной BNT162b2. На основании полученных данных были сделаны выводы, что при применении гетерологичных схем вакцинации чаще отмечались системные реакции (повышение температуры тела, появление усталости, головной боли, болезненности в суставах и мышечной боли) по сравнению с гомологичными [34]. Существует и другое исследование, в котором группа ученых использовала гетерологичную схему вакцинации (ChAdOx1 и BNT162b2 — векторная/мРНК) и гомологичные (векторная/векторная и мРНК/мРНК). При сравнении реактогенности после вторичной вакцинации как местные, так и системные события возникали заметно реже после гомологичного применения векторной вак-

цины. Несмотря на то, что гетерологичная группа имела более выраженные системные нежелательные явления после первичной вакцинации ChAdOx1, вторичная вакцинация мРНК-вакциной была менее тяжелой и хорошо переносилась пациентами, а спектр местных и системных нежелательных явлений был сопоставим с гомологичными схемами мРНК, что расходится с данными о реактогенности из исследования Com-COV [35].

На базе ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России проводилось исследование САТУРН (Сравнительная оценка реактогенности и иммуногенности гетерологичных схем вакцинации против COVID-19); государственное задание № 1220131002118, в ходе которого сравнивалась реактогенность различных (гомологичных и гетерологичных) схем ревакцинации против COVID-19. Применялись два вида вакцин при первичной вакцинации и ревакцинации: Гам-КОВИД-Вак, состоящая из двух компонентов (двух векторов), и КовиВак (вакцина против COVID-19 на основе инактивированного вируса). В ходе исследования были получены следующие результаты: применение гомологичных и гетерологичных схем ревакцинации не сопряжено с развитием серьезных нежелательных явлений, а возникшие локальные и системные реакции были кратковременны, и не потребовали госпитализации. Более выраженные системные реакции (кратковременное повышение температуры тела, слабость) наблюдались при использовании вакцины Гам-КОВИД-Вак. За все время наблюдения случаев артериального и венозного тромбоза зарегистрировано не было. После ревакцинации данные о развитии миокардита или перикардита отсутствовали [29].

Дополнительные дозы всех вакцин по сути "напоминают" иммунной системе о вирусном S-белке, повышая как количество, так и специфичность иммунного ответа [36]. В то же время вакцины на основе аденовирусов, такие как "Sputnik V", обладают несколькими механизмами действия, что обуславливает их отличие от других вакцинных платформ:

1. В аденовирусных вакцинах используется вирусный вектор, представляющий собой условно безопасный аденовирус, модифицированный для переноса генетического материала вируса-мишени, в данном случае S-белка вируса SARS-CoV-2. Такой механизм позволяет эффективно и целенаправленно доставлять генетическую нагрузку вакцины².

² Регистрационное удостоверение ЛП-006395 от 11.08.2020 Гам-КОВИД-Вак Комбинированная векторная вакцина для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2 (Филиал "Медгамал" ФГБУ "НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи" Минздрава России).

[https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001460267/0000615293/%D0%9B%D0%9F006423\[2020\]_0.pdf](https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001460267/0000615293/%D0%9B%D0%9F006423[2020]_0.pdf). (16.03.2021).

Таблица 1

Сравнительная характеристика наиболее часто применяемых вакцин

Описание вакцины	Механизм действия	Клиническая эффективность	Источники литературы
Вакцина BioNTech/Pfizer			
Вакцина BioNTech/Pfizer, известная как BNT162b2 или Comirnaty, представляет собой мРНК-вакцину на основе мРНК-технологии для усиления иммунного ответа.	Вакцина доставляет небольшой фрагмент синтетической мРНК, кодирующей S-белок вируса SARS-CoV-2. Попадая в клетки, мРНК дает команду механизмам "хозяина" на выработку шиповидного белка. Иммунная система распознает этот чужеродный белок как угрозу и вырабатывает мощный ответ.	Клинические испытания продемонстрировали высокую эффективность вакцины BioNTech/Pfizer в качестве бустера. Она значительно повышает уровень антител, обеспечивая надежную защиту от симптоматической COVID-19, особенно в условиях появления новых вариантов. Профиль безопасности вакцины в целом благоприятен, но может включать легкие побочные эффекты, такие как болезненность в месте инъекции или легкое повышение температуры. Проводилось исследование относительно профиля безопасности и нежелательных явлений, в ходе которого были получены следующие результаты: — данных о появлении анафилактического шока в течение 30 мин после введения вакцины получено не было; — наиболее распространенным симптомом явилось головокружение в течение 30 мин после введения вакцины, у пациентов с вирусным гепатитом С; — согласно результатам опроса, вероятность возникновения нежелательных явлений после второй дозы была значительно выше, чем после первой дозы, особенно в отношении лихорадки; — лихорадка, реакции в месте инъекции, головная боль, ломота значительно чаще встречались у людей моложе 60 лет.	[24, 25]
Вакцина Moderna			
Подобно вакцине BioNTech/Pfizer, вакцина Moderna COVID-19, или мРНК-1273, представляет собой вакцину на основе мРНК, которая использует иммунный ответ организма на S-белок вируса SARS-CoV-2.	Вакцина Moderna действует по принципу доставки мРНК. Она вводит синтетическую мРНК, кодирующую S-белок, в клетки, стимулируя выработку антител и клеток памяти. Дополнительные дозы вакцины Moderna пробуждают память иммунной системы, повышая ее готовность к борьбе с вирусом.	В клинических испытаниях и в реальных условиях вакцина Moderna продемонстрировала высокую эффективность бустерных доз. Она существенно повышает уровень антител, обеспечивая значительную защиту от симптоматической COVID-19. Побочные эффекты, как правило, слабо выражены и сходны с теми, которые наблюдаются при первичной вакцинации. Существуют данные, что мРНК-вакцины против COVID-19 имеют явные преимущества во всех возрастных группах с точки зрения уменьшения числа госпитализаций и снижения смертности от COVID-19. Очень редкой тяжелой неблагоприятной реакцией является миокардит, который, в основном, наблюдается у молодых мужчин в возрасте 18-35 лет после введения второй дозы. Эти случаи миокардита обычно развивались в течение нескольких дней после вакцинации, как правило, хорошо реагировали на консервативное лечение, протекали в более легкой форме и с лучшими результатами для здоровья, чем классический миокардит или миокардит, связанный с COVID-19 ³ .	[26]
Вакцина Oxford/AstraZeneca			
Вакцина против COVID-19 Oxford/AstraZeneca, известная также под названиями Vaxzevria или AZD1222, — на основе вирусного вектора как средства доставки генетической информации для производства S-белка.	Вакцина на основе вирусного вектора использует аденовирус в качестве средства доставки генетического материала. После введения аденовирус проникает в клетки, инициируя выработку S-белка. Впоследствии иммунная система реагирует на белок, вырабатывая антитела и клетки памяти.	Вакцина Oxford/AstraZeneca продемонстрировала эффективность в качестве бустера, повышая уровень антител и продлевая защиту от симптоматической COVID-19. При изучении профиля безопасности данной вакцины был зарегистрирован довольно редкий тип неблагоприятного проявления, называемый синдромом тромбоза с тромбоцитопенией. В очень редких случаях после вакцинации отмечался синдром Гийена-Барре. Его причинно-следственная связь с вакциной, однако, не получила подтверждения, но и не была исключена, поскольку для оценки значимости таких явлений требуются более подробные исследования ⁴ .	[27]

³ WHO. Что необходимо знать о вакцине против COVID-19 компании "Модерна" (мРНК-1273). <https://www.who.int/ru/news-room/feature-stories/detail/the-moderna-covid-19-mrna-1273-vaccine-what-you-need-to-know>. (11.10.2023).

⁴ WHO. Что необходимо знать о вакцине против COVID-19 Oxford/AstraZeneca ([рекомбинантной] вакцине ChAdOx1 S). <https://www.who.int/ru/news-room/feature-stories/detail/the-oxford-astrazeneca-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know>. (11.10.2023).

Таблица 1. Продолжение

Описание вакцины	Механизм действия	Клиническая эффективность	Источники литературы
Вакцина Sputnik V			
Вакцина Sputnik V против COVID-19 использует двухдозовую векторную платформу на основе аденовируса для выработки иммунного ответа против вируса.	В Sputnik V используются два разных аденовируса (Ad26 и Ad5) для двух доз вакцины. Такой подход позволяет свести к минимуму риск влияния предсуществующего иммунитета на эффективность вакцины. Вирусные векторы передают генетические инструкции для производства S-белка, что запускает иммунный ответ.	Sputnik V в качестве бустера продемонстрировал способность значительно повышать уровень антител, обеспечивая надежную защиту от симптоматической COVID-19. Он широко применяется в России и других странах, внося свой вклад в глобальные усилия по борьбе с пандемией. Исследование "СИРИУС" показало, что вакцинация "Гам-КОВИД-Вак" не влияет на показатели плазменного гемостаза. В исследовании "САТУРН" при применении ревакцинации не регистрировались серьезные нежелательные явления. Локальные и системные реакции были кратковременны и не потребовали госпитализации. Отмечались более выраженные системные реакции в виде кратковременного повышения температуры и появления слабости.	[5, 28, 29]
Вакцина Sinopharm			
Вакцина Sinopharm COVID-19, разработанная в Китае, основана на платформе инактивированного вируса для стимуляции иммунной системы.	Вакцина Sinopharm содержит инактивированные частицы вируса SARS-CoV-2, которые не могут реплицироваться, но способны вызывать иммунный ответ. При таком подходе иммунная система подвергается воздействию различных вирусных компонентов, включая S-белок.	Бустерные прививки Sinopharm продемонстрировали способность повышать уровень антител, обеспечивая дополнительную защиту от симптоматической COVID-19. Эта инактивированная вирусная вакцина стала важнейшим компонентом вакцинации в различных странах. Данных о безопасности вакцины у лиц >60 лет в настоящее время недостаточно (в связи с небольшим количеством лиц этой возрастной группы среди участников клинических испытаний). Несмотря на то, что нет оснований предполагать различия в профиле безопасности вакцины для пожилых людей по сравнению с лицами более младших возрастных групп, необходимо и дальше проводить активный мониторинг ее безопасности. Проводились и другие клинические исследования, в ходе которых побочных эффектов у вакцинированных обнаружено не было. ⁵	[30–32]
Вакцина Covaxin			
Covaxin, разработанная в Индии, является еще одной инактивированной вирусной вакциной против COVID-19, которая используется в некоторых регионах в качестве ревакцинации.	В Covaxin для стимуляции иммунной системы используются инактивированные частицы вируса SARS-CoV-2. Как и в случае с другими инактивированными вирусными вакцинами, бустерные дозы Covaxin служат для усиления иммунного ответа, напоминая иммунной системе о вирусных компонентах.	Клинические данные по применению Covaxin в качестве бустера продемонстрировали его способность усиливать иммунный ответ, включая выработку антител. Его использование в качестве бустера способствует диверсифицированному подходу к борьбе с COVID-19. Как и в случае с предыдущей вакциной, в настоящий момент данных о безопасности вакцины для лиц >60 лет недостаточно. Тем не менее, результаты, полученные в ходе испытаний, указывают на то, что вакцина имеет приемлемый профиль безопасности для этой возрастной группы, в связи с чем Всемирная организация здравоохранения рекомендует эту вакцину для вакцинации лиц в возрасте ≥60 лет. ⁶ Ученые из Индии (Krishna MV, et al.) провели исследование для оценки безопасности и реактогенности вакцины у детей в возрасте от 2 до 18 лет. Результаты показали, что Covaxin хорошо переносится детьми, случаев серьезных нежелательных явлений и смертей зарегистрировано не было.	[33]

Примечание: COVID-19 — COroNaVIrus Disease 2019, SARS-CoV-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2, S-белок — Spike (шиповидный)-гликопротеин), мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота.

⁵ WHO. Что необходимо знать о вакцине против COVID-19 Sinopharm. <https://www.who.int/ru/news-room/feature-stories/detail/the-sinopharm-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know> (09.10.2023).

⁶ WHO. Вакцина BBV152 COVAXIN против COVID-19 производства Bharat Biotech: что нужно знать о ней. <https://www.who.int/ru/news-room/feature-stories/detail/the-bharat-biotech-bbv152-covaxin-vaccine-against-covid-19-what-you-need-to-know>. (12.10.2023).

2. Вакцины на основе аденовирусов способны вызывать мощный и сбалансированный иммунный ответ. Они стимулируют как выработку антител, так и клеточный иммунитет, включая активацию CD4+ Т-хелперных клеток и CD8+ цитотоксических Т-клеток. Такой сбалансированный ответ может обеспечить защиту как от проникновения вируса (антитела), так и от внутриклеточной инфекции (клеточный иммунитет) [14, 20, 21].

3. Некоторые люди уже могут иметь иммунитет к определенным аденовирусам вследствие предыдущего контакта. Для снижения этого риска в аденовирусных вакцинах часто используются разные векторы для основной и дополнительной доз, например, в вакцине "Sputnik V" (Ad26 и Ad5). Такой подход позволяет минимизировать влияние предсуществующего иммунитета, обеспечивая эффективность вакцины [37]. В таблице 1 представлена сравнительная характеристика наиболее применяемых вакцин против вируса SARS-CoV-2.

4. Генетический материал вакцин на основе аденовирусов относительно стабилен, что упрощает их производство и хранение по сравнению с другими вакцинными платформами, например, мРНК-вакцинами, которые требуют жестких условий хранения в холодной цепи [37].

5. Аденовирусные вакцины могут быть адаптированы для борьбы с конкретными вариантами вируса. Модифицируя генетический материал в вирусном векторе, можно создавать бустерные вакцины, специфичные для конкретного варианта, что позволяет решать проблемы, связанные с появлением новых вариантов SARS-CoV-2 [5, 8].

6. Вакцины на основе аденовирусов продемонстрировали способность обеспечивать стойкий иммунитет. Они способны индуцировать В-клетки памяти и Т-клетки памяти, которые могут поддерживать иммунитет в течение длительного времени. Такая длительность иммунитета имеет решающее значение в контексте бустерных вакцинаций [18, 21].

Таким образом, бустерные вакцины на всех платформах эффективно усиливают иммунный ответ на воздействие SARS-CoV-2. Эти вакцины не только усиливают выработку антител, но и активируют клетки памяти, обеспечивая длительную защиту от симптоматического течения COVID-19. Важно отметить, что каждая вакцинная платформа имеет свои уникальные достоинства и недостатки, и выбор вакцины зависит от различных факторов, включая местные эпидемиологические условия, доступность вакцин и индивидуальные особенности пациента.

Заключение

Продолжающаяся эволюция SARS-CoV-2 и появление новых вариантов представляют собой серьезную медицинскую проблему. Некоторые вариан-

ты могут иметь измененные антигенные профили, что потенциально снижает эффективность существующих вакцин, включая бустеры. Постоянный мониторинг и наблюдение за появляющимися вариантами коронавирусной инфекции необходимы для разработки вакцин и стратегий бустеров. Возможно, в будущем потребуется адаптировать бустерные вакцины к конкретным вариантам. Платформы для разработки адаптивных вакцин, такие как технология, основанная на аденовирусных векторах и мРНК, могут способствовать быстрой корректировке состава бустерных вакцин в ответ на появление новых вариантов [38].

Долговечность иммунитета после бустерных вакцинаций остается предметом научного и клинического интереса. Хотя бустеры значительно усиливают иммунитет, оптимальные сроки и частота введения бустерных доз требуют дальнейшего изучения. Понимание динамики ослабления иммунитета необходимо для принятия обоснованных решений по стратегии бустерной вакцинации. Для оценки продолжительности защиты, обеспечиваемой бустерной вакцинацией, необходимы проспективные когортные исследования. Изучение иммунологической памяти и роли клеток памяти в поддержании иммунитета позволит определить интервалы между бустерными вакцинациями [8].

Как и при первичной вакцинации, необходим тщательный мониторинг безопасности для выявления и оценки возможных нежелательных явлений, связанных с применением бустерных доз. Для своевременного выявления и устранения проблем, связанных с безопасностью, должны быть созданы соответствующие системы наблюдения и мониторинга, например, фармаконадзор и real-time мониторинг. Прозрачность отчетности и расследования нежелательных явлений имеет решающее значение для поддержания общественного доверия к программам бустерной вакцинации [13].

Бустерная вакцинация представляет собой важнейший этап в борьбе с COVID-19. Решение проблем и определение будущих направлений развития требуют междисциплинарного подхода. В то время как научное сообщество продолжает работать над сложной динамикой пандемии, непрерывные исследования, справедливое распределение и адаптируемые стратегии необходимы для того, чтобы ориентироваться в меняющемся ландшафте бустерных вакцинаций и обеспечивать безопасность глобального здравоохранения.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках государственного задания (перспективный регистр САТУРН "Сравнительная оценка реактогенности и иммуногенности генетологических схем вакцинации против COVID-19", государственное задание № 122013100211-8).

Литература/References

- De Ceukelaire W, Bodini C. We Need Strong Public Health Care to Contain the Global Corona Pandemic. *Int J Health Serv.* 2020;50(3):276-77. doi:10.1177/0020731420916725.
- Stupak VS, Zubko AV, Manoshkina EM, et al. Healthcare in Russia during the COVID-19 pandemic: challenges, systemic issues, and addressing priorities. *Profilakticheskaya Meditsina.* 2022;25(11):21-7. (In Russ.) Ступак В.С., Зубко А.В., Маношкина Е.М. и др. Здравоохранение России в период пандемии COVID-19: вызовы, системные проблемы и решение первоочередных задач. *Профилактическая медицина.* 2022;25(11):21-7. doi:10.17116/profmed2022511121.
- Timerbulatov VM, Timerbulatov MV. Health care during and after COVID-19. *Vestnik Akademii nauk Respubliki Bashkortostan.* 2020;35(2-98):77-86. (In Russ.) Тимербулатов В.М., Тимербулатов М.В. Здравоохранение во время и после пандемии COVID-19. *Вестник Академии наук Республики Башкортостан.* 2020;35(2-98):77-86. doi:10.24411/1728-5283-2020-10209.
- Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature.* 2020;586(7830):516-27. doi:10.1038/s41586-020-2798-3.
- Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet.* 2020;396(10255):887-97. doi:10.1016/S0140-6736(20)31866-3.
- Chen J, Wang R, Wang M, et al. Mutations Strengthened SARS-CoV-2 Infectivity. *J Mol Biol.* 2020;432(19):5212-26. doi:10.1016/j.jmb.2020.07.009.
- Wang R, Chen J, Gao K, et al. Vaccine-escape and fast-growing mutations in the United Kingdom, the United States, Singapore, Spain, India, and other COVID-19-devastated countries. *Genomics.* 2021;113(4):2158-70. doi:10.1016/j.ygeno.2021.05.006.
- Drapkina OM, Berns SA, Gorshkov AY, et al. Booster vaccination against SARS-CoV-2: current challenges and solutions. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2022;11(2):196-203. (In Russ.) Драпкина О.М., Бернс С.А., Горшков А.Ю. и др. Бустерная вакцинация против вируса SARS-CoV-2: основные проблемы и пути их решения. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2022;11(2):196-203. doi:10.17802/2306-1278-2022-11-2-196-203.
- Zhukova NV, Kostyukova EA, Kilessa VV, et al. Fundamentals of immunization and the development of post-vaccination immune responses. *Crimean Journal of Internal Diseases.* 2017;2(33):36-40. (In Russ.) Жукова Н.В., Костюкова Е.А., Килесса В.В. и др. Основы иммунопрофилактики и развития поствакцинальных иммунных реакций. *Крымский терапевтический журнал.* 2017;2(33):36-40.
- Medunicyn NV. Correction of the development of immunity during vaccination. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2010;1(37):18-24. (In Russ.) Медуницын Н.В. Коррекция развития иммунитета при вакцинации. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2010;1(37):18-24.
- Boni MF, Lemey P, Jiang X, et al. Evolutionary origins of the SARS-CoV-2 sarbecovirus lineage responsible for the COVID-19 pandemic. *Nat Microbiol.* 2020;5(11):1408-17. doi:10.1038/s41564-020-0771-4.
- Alpatova NA, Avdeeva ZI, Gayderova LA, et al. Immune Response Induced by Immunisation with Antiviral Vaccines. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2020;20(1):21-9. (In Russ.) Алпатова Н.А., Авдеева Ж.И., Гайдерова Л.А. и др. Иммунный ответ при иммунизации противовирусными вакцинами. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2020;20(1):21-9. doi:10.30895/2221-996X-2020-20-1-21-29.
- Wu K, Choi A, Koch M, et al. Preliminary analysis of safety and immunogenicity of a SARS-CoV-2 variant vaccine booster. *MedRxiv.* 2021.05.05.21256716. doi:10.1101/2021.05.05.21256716.
- Wang YT, Landaras-Bueno S, Hsieh LE, et al. Spiking Pandemic Potential: Structural and Immunological aspects of SARS-CoV2. *Trends in Microbiol.* 2020;28(8):605-18. doi:10.1016/j.tim.2020.05.012.
- Goubau D, Deddouche S, Reis e Sousa C. Cytosolic sensing of viruses. *Immunity.* 2013;38:855-69.
- Zhigalkina PV, Svitich OA. The potential role of regulatory RNA (lncRNA) in innate immunity. In the collection: Globalization of scientific processes, a collection of articles of the International Scientific and Practical Conference. Kirov. 2016;9-12. (In Russ.) Жигалкина П.В., Свитич О.А. Потенциальная роль регуляторных РНК (lncRNA) во врожденном иммунитете. В сборнике: Глобализация научных процессов сборник статей Международной научно-практической конференции. Киров. 2016;9-12. EDN RSOOGT
- Muus C, Luecken MD, Eraslan G, et al. Integrated analyses of single-cell at lases reveal age, gender, and smoking status associations with cell type-specific expression of mediators of SARS-CoV2 viral entry and high lights inflammatory programs in putative target cells. *BioRxiv.* 2020.04.19.049254. doi:10.1101/2020.04.19.049254.
- Lee CY, Lin RTP, Renia L, et al. Serological approaches for COVID-19: epidemiologic perspective on surveillance and control. *Front Immunol.* 2020;11:879. doi:10.3389/fimmu.2020.00879.
- Le Bert N, Tan AT, Kunasegaran K, et al. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature.* 2020;584(7821):457-62. doi:10.1038/s41586-020-2550-z.
- Huber JP, Farrar DJ. Regulation of effector and memory T-cell functions by type I interferon. *Immunology.* 2011;132:466-74.
- Hamada H, Bassity E, Flies A, et al. Multiple redundant effector mechanisms of CD8+ T cells protect against influenza infection. *J Immunol.* 2013;190(1):296-306. doi:10.4049/jimmunol.1200571.
- Tai W, He L, Zhang X, et al. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. *Cell Mol. Immunol.* 2020;17:613-20. doi:10.1038/s41423-020-0400-4.
- Lee CH, Pinho MP, Buckley PR, et al. Potential CD8+ T Cell Cross-Reactivity Against SARS-CoV-2 Conferred by Other Coronavirus Strains. *Front Immunol.* 2020;11:579480. doi:10.3389/fimmu.2020.579480.
- Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. C4591001 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383(27):2603-15. doi:10.1056/NEJMoa2034577.
- Lim SM, Chan HC, Santosa A, et al. Safety and side effect profile of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccination among healthcare workers: A tertiary hospital experience in Singapore. *Ann Acad Med Singap.* 2021;50(9):703-11. doi:10.47102/annals-acadmedsg.2021160.
- Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med.* 2021;384(5):403-16. doi:10.1056/NEJMoa2035389.

27. Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, et al. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *N Engl J Med.* 2021;384(20):1885-98. doi:10.1056/NEJMoa2102214.
28. Drapkina OM, Berns SA, Gorshkov AYU, et al. Thrombodynamics parameters in individuals vaccinated against SARS-CoV-2. *Profilakticheskaya Meditsina.* 2021;24(12):24-30. (In Russ.) Драпкина О.М., Бернс С.А., Горшков А.Ю. и др. Параметры тромбодинамики у лиц, вакцинированных против вируса SARS-CoV-2. *Профилактическая медицина.* 2021;24(12):24-30. doi:10.17116/profmed20212412124.
29. Drapkina OM, Berns SA, Gorshkov AYU, et al. Reactogenicity of various COVID-19 vaccination regimens. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2022;21(12):3476. (In Russ.) Драпкина О.М., Бернс С.А., Горшков А.Ю. и др. Реактогенность различных схем вакцинации против COVID-19. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2022;21(12):3476. doi:10.15829/1728-8800-2022-3476.
30. Cohen J. China's vaccine gambit. *Science.* 2020;370(6522):1263-7. doi:10.1126/science.370.6522.1263.
31. Xia S, Zhang Y, Wang Y, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(1):39-51. doi:10.1016/S1473-3099(20)30831-8.
32. Palacios R, Patiño EG, de Oliveira Pirelli R, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled phase III clinical trial to evaluate the efficacy and safety of treating healthcare professionals with the adsorbed COVID-19 (inactivated) vaccine manufactured by Sinovac-PROFISCOV: a structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2020;21(1):853. doi:10.1186/s13063-020-04775-4.
33. Vadrevu KM, Reddy S, Jogdand H, et al. Immunogenicity and reactogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (BBV152) in children aged 2-18 years: interim data from an open-label, non-randomised, age de-escalation phase 2/3 study. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(9):1303-12. doi:10.1016/S1473-3099(22)00307-3.
34. Shaw RH, Stuart A, Greenland M, et al. Heterologous prime-boost COVID-19 vaccination: initial reactogenicity data. *Lancet.* 2021;397(10289):2043-6. doi:10.1016/S0140-6736(21)01115-6.
35. Schmidt T, Klemis V, Schub D, et al. Immunogenicity and reactogenicity of heterologous ChAdOx1 nCoV-19/mRNA vaccination. *Nat Med.* 2021;1530-5. doi:10.1038/s41591-021-01464-w.
36. Drapkina OM, Berns SA, Gorshkov AYU, et al. Long-term dynamics of the levels of anti-SARS-CoV-2 S-protein IgG antibodies in vaccinated individuals. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(8):3124. (In Russ.) Драпкина О.М., Бернс С.А., Горшков А.Ю., и др. Отдаленная динамика уровня специфических IgG-антител к S-белку коронавируса SARS-CoV-2 у вакцинированных лиц. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(8):3124. doi:10.15829/1728-8800-2021-3124.
37. Onishchenko GG, Sizikova TE, Lebedev VN, et al. Comparative characteristics of COVID-19 vaccines used for mass immunisation. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2021;21(3):158-66. (In Russ.) Онищенко Г.Г., Сизикова Т.Е., Лебедев В.Н. и др. Сравнительная характеристика вакцин против COVID-19, используемых при проведении массовой иммунизации. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2021;21(3):158-66. doi:10.30895/2221-996X-2021-21-3-158-166.
38. Sheibak VM, Haretskaya MV. Development of vaccines for SARS-COV-2. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2022;20(1):5-12. (In Russ.) Шейбак В.М., Горецкая М.В. Разработка вакцин от SARS-CoV-2. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* 2022;20(1):5-12. doi:10.25298/2221-8785-2022-20-1-5-12.

Содержание

Вступительное слово

Оригинальные статьи

Атеросклероз и факторы риска

Зайченко М., Ершова А. И., Киселева А. В., Сотникова Е. А., Вяткин Ю. В., Жарикова А. А., Покровская М. С., Шальнова С. А., Раменский В. Е., Мешков А. Н., Драпкина О. М.

Поиск и репликация ассоциаций вариантов генома с уровнями липидов в выборке из представителей российской популяции

Ишемическая болезнь сердца

Дедов Д. В., Мазаев В. П., Ковальчук А. Н., Комков А. А., Рязанова С. В.

Влияние мультиморбидности на риск возникновения осложнений у мужчин с хронической ишемической болезнью сердца, перенесших инфаркт миокарда и чрескожное коронарное вмешательство

Тромбоз

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

Эндовенозная лазерная облитерация устья большой подкожной вены и медикаментозное лечение острого восходящего варикотромбофлебита: сопоставление трех подходов к лечению больных

Исследования и регистры

Драпкина О. М., Бернс С. А., Чашин М. Г., Горшков А. Ю., Жданова О. В., Рыжакова Л. Н. Выраженность и продолжительность иммунного ответа у лиц разных возрастных категорий после ревакцинации против вируса SARS-CoV-2

Ершова А. И., Мешков А. Н., Куценко В. А., Вяткин Ю. В., Киселева А. В., Сотникова Е. А., Лимонова А. С., Гарбузова Е. В., Муромцева Г. А., Зайченко М., Жарикова А. А., Раменский В. Е., Белова О. А., Рачкова С. А., Покровская М. С., Шальнова С. А., Бойцов С. А., Драпкина О. М.

Валидация шкал генетического риска ишемической болезни сердца, разработанных на европейских популяционных выборках, у представителей российской популяции

Клинический случай

Фещенко Д. А., Капериз К. В., Руденко Б. А., Шукуров Ф. Б., Васильев Д. К., Давтян К. В., Тарасов А. В., Труфанова Е. А., Талиуридзе М. Т. Клинический случай эндоваскулярного лечения электрод-ассоциированного синдрома верхней полой вены после имплантации электрокардиостимулятора

Обзоры литературы

Драпкина О. М., Ким О. Т. Половые и гендерные различия в здоровье и болезни. Часть II. Клиническая и медико-социальная

Contents

119 Address to the readers

Original articles

Atherosclerosis and risk factors

121 Zaichenoka M., Ershova A. I., Kiseleva A. V., Sotnikova E. A., Vyatkin Yu. V., Zharikova A. A., Pokrovskaya M. S., Shalnova S. A., Ramensky V. E., Meshkov A. N., Drapkina O. M.

Discovery and replication of genome variant associations for blood lipid levels in the sample of Russian population

Coronary heart disease

133 Dedov D. V., Mazaev V. P., Kovalchuk A. N., Komkov A. A., Ryazanova S. V.

Influence of multimorbidity on the risk of events in men with chronic coronary artery disease after myocardial infarction and percutaneous coronary intervention

Thrombosis

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

Endovenous laser ablation and drug treatment of acute great saphenous vein ascending thrombophlebitis: comparison of three approaches to the treatment of patients

Research and registers

150 Drapkina O. M., Berns S. A., Chashchin M. G., Gorshkov A. Yu., Zhdanova O. V., Ryzhakova L. N. Severity and duration of immune response in people of different age categories after SARS-CoV-2 revaccination

158 Ershova A. I., Meshkov A. N., Kutsenko V. A., Vyatkin Yu. V., Kiseleva A. V., Sotnikova E. A., Limonova A. S., Garbuzova E. V., Muromtseva G. A., Zaichenoka M., Zharikova A. A., Ramensky V. E., Belova O. A., Rachkova S. A., Pokrovskaya M. S., Shalnova S. A., Boytsov S. A., Drapkina O. M.

Validation of genetic risk scores for coronary artery disease, developed on European population samples, in Russian population

Clinical case

168 Feshchenko D. A., Kaperiz K. V., Rudenko B. A., Shukurov F. B., Vasiliev D. K., Davtyan K. V., Tarasov A. V., Trufanova E. A., Taliouridze M. T. Endovascular treatment of lead-related superior vena cava syndrome after pacemaker implantation

Literature reviews

176 Drapkina O. M., Kim O. T. Sex and gender differences in health and disease. Part II. Clinical and medical-social

Кучеров А. А., Ершова А. И., Сюткин В. Е.,
Драпкина О. М.
Особенности гиплипидемической терапии
у реципиентов печеночного трансплантата

Ad Memoriam

Метельская В. А., Мамедов М. Н.
Памяти профессора Наталии Владимировны
Перовой (12.08.1939 — 20.12.2023)

Академик РАН Леонид Семенович Барбараш
(22.06.1941 — 14.11.2023)

Информация

Редакция журнала "Кардиоваскулярная
терапия и профилактика" выражает огромную
благодарность экспертам, которые рецензировали
статьи на протяжении 2023 года и помогли
принимать редакционные решения

Перечень материалов, опубликованных в журнале
Кардиоваскулярная терапия и профилактика,
в 2023 году (основные выпуски)

187 Kuchеров А. А., Ershova A. I., Syutkin V. E.,
Drapkina O. M.
Features of lipid-lowering therapy in liver transplant
recipients

Ad Memoriam

197 Metelskaya V. A., Mamedov M. N.
In memory of Professor Natalia V. Perova
(08/12/1939 — 12/20/2023)

200 In memory of Academician of the Russian Academy
of Sciences Leonid S. Barbarash
(06/22/1941 — 11/14/2023)

Information

201 The list of peer-reviewers of the journal

203 The list of materials published in the journal
Cardiovascular Therapy and Prevention in 2023
(major issues)



Уважаемые читатели,

вторая часть двенадцатого номера журнала выпускается в электронном виде. Публикации в этой части также имеют огромный научный интерес.

Зайченко М. и соавт. при планировании исследования исходили из положения, что результаты полногеномного поиска ассоциаций (англ. genome-wide association studies, GWA study, GWAS) нуждаются в репликации на независимых выборках. Они провели полногеномный поиск ассоциаций для показателей липидного профиля (уровней холестерина липопротеинов низкой и высокой плотности, триглицеридов и общего холестерина) на популяционных выборках из двух регионов Российской Федерации (Вологодской и Ивановской областей) и репликационный анализ ранее опубликованных данных полногеномного поиска ассоциаций для жителей трех других регионов Российской Федерации (Санкт-Петербурга, Самарской и Оренбургской областей). Репликация результатов полногеномного поиска ассоциаций показала, что липидные показатели, полученные на разных выборках представителей российской популяции, согласуются между собой.

Выявление лиц с высоким риском развития ишемической болезни сердца (ИБС) остается важной задачей общественного здравоохранения. Для оценки индивидуальной предрасположенности к ИБС могут быть использованы шкалы генетического риска (ШГР), которые позволяют оценивать риск задолго до развития заболевания, а следовательно, способствуют своевременному и эффективному проведению профилактических мероприятий. *Ершова А. И. и соавт.* оценили информативность 16 ранее разработанных на европейских популяциях ШГР ИБС у представителей российской популяции и провели их валидацию.

Риск сердечно-сосудистых осложнений у мужчин с хронической ИБС и диагностированными артериальной гипертензией, ожирением, гиперхолестеринемией значительно выше, чем у пациентов без указанных коморбидных заболеваний, поэтому является важным дополнительным вниманием специалистов к этой категории пациентов в течение длительного времени. Совместная работа тверских и московских исследователей (*Дедов Д. В., Мазаев В. П. и соавт.*) по изучению влияния мультиморбидности на риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений у мужчин с хронической ИБС, перенесших инфаркт миокарда и чрескожное коронарное вмешательство, показала достаточно высокую эффективность вмешательства в течение 2-3 лет после операции. Ухудшение клинического течения ИБС ассоциируется с выявлением артериальной гипертензии I степени, ожирения I степени, гиперхолестеринемии.



Демографическая тенденция современного общества большинства стран такова, что увеличивается доля лиц старших возрастных групп. Появление новых штаммов вируса SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus-2) — серьезная медицинская проблема, особенно для пожилых людей. Специфическим методом профилактики новой коронавирусной инфекции COVID-19 (COroNa Virus Disease 2019) является вакцинация. В статье *группы исследователей* ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России обсуждаются вопросы эффективности и безопасности применения гомологичных и гетерологичных схем ревакцинации против вируса SARS-CoV-2 у лиц разных возрастных групп. С учетом снижения эффективности поствакцинального иммунитета с течением времени ревакцинация позволяет увеличить продолжительность защиты от тяжелого течения COVID-19. Лица как молодого возраста, так и более старшей возрастной группы, отвечая на ревакцинацию против вируса SARS-CoV-2, демонстрируют адекватный гуморальный и напряженный клеточный иммунитет.

Стандартный подход к лечению тромбоза поверхностных вен нижних конечностей с умеренным риском перехода на глубокие вены предполагает, как минимум, 1,5-мес. парентеральное введение антикоагулянтов. *Капериз К. А. и соавт.* сопоставили эффективность и безопасность 1,5-мес. лечения фондапаринуксом натрия и эндовенозной лазерной облитерации в области сафено-фemorального соустья в сочетании с краткосрочным использованием антикоагулянта или без антикоагулянтной терапии

у больных с острым варикотромбофлебитом большой подкожной вены и/или ее крупных притоков. При амбулаторном лечении больных с низким риском прогрессирования венозного тромбоза и преимущественно дистальной локализацией острого восходящего варикотромбофлебита эндовенозная лазерная облитерация в области соустья в сочетании с 1-нед. лечением фондапаринуксом натрия или отказом от использования антикоагулянтов не уступает по эффективности 1,5-мес. лечению фондапаринуксом натрия и достаточно безопасна.

Синдром верхней полой вены возникает вследствие обструкции кровотока по системе верхней полой вены; его основной причиной является прогрессирование злокачественного новообразования грудной клетки. Клинический случай эндоваскулярного лечения электрод-ассоциированного синдрома верхней полой вены после имплантации электрокардиостимулятора представлен *Фещенко Д. А. и соавт.* Авторы показывают основные эндоваскулярные технологии: ангиопластику и стентирование.

Предлагаем нашим читателям обратить внимание на **обзоры литературы**, представленные в этом номере журнала. Важным условием оказания качественной и безопасной медицинской помощи является понимание различий между мужчинами и женщинами в эпидемиологии, патофизиологии, факторах риска, клинической картине заболеваний,

реакции на лечение и обращаемости за медицинской помощью. В первой части обзора, опубликованного в восьмом номере нашего журнала, авторы разбирали эволюционные механизмы различий в продолжительности жизни и потенциальных стратегиях увеличения продолжительности жизни мужчин. Во второй части они рассматривают половые и гендерные различия на примере 3-х групп заболеваний, которые, согласно данным Всемирной организации здравоохранения, являются основными причинами смерти в Европейском регионе.

Во втором обзоре рассмотрена смертность пациентов, перенесших трансплантацию печени. В отдаленном посттрансплантационном периоде лидирующие позиции занимают сердечно-сосудистые события, которые обусловлены метаболическими осложнениями, в т.ч. гиперлипидемией, возникающей, в частности, после длительной иммуносупрессивной терапии. Возможности гиполипидемической терапии у пациентов после трансплантации печени могут быть расширены за счет применения эзетимиба, имеющего потенциально благоприятный профиль переносимости при сочетании с иммуносупрессантами, питавастатина, метаболизующегося через изоферменты цитохрома Р-450, не вовлеченные в метаболизм иммуносупрессантов, и ингибиторов PCSK9, метаболически нейтральных.

Приятного чтения,
Главный редактор,
д.м.н., профессор, академик РАН
Драпкина О. М.

Поиск и репликация ассоциаций вариантов генома с уровнями липидов в выборке из представителей российской популяции

Зайченко М.¹, Ершова А.И.², Киселева А.В.², Сотникова Е.А.², Вяткин Ю.В.^{2,3},
Жарикова А.А.^{2,3}, Покровская М.С.², Шальнова С.А.², Раменский В.Е.^{2,3}, Мешков А.Н.²,
Драпкина О.М.²

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

Цель. Провести поиск ассоциаций для показателей липидного профиля (уровня холестерина липопротеинов низкой и высокой плотности, триглицеридов и общего холестерина) на популяционных выборках из двух регионов Российской Федерации и репликационный анализ ранее опубликованного полногеномного поиска ассоциаций (англ. genome-wide association studies, GWA study, GWAS) для жителей трех других регионов Российской Федерации.

Материал и методы. В исследование включены репрезентативные выборки из Вологодской (n=689) и Ивановской (n=1675) областей, собранных для исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации). Участникам исследования проводили определение показателей липидного профиля и таргетное секвенирование. Модель линейной регрессии с учетом пола, возраста и приема статинов была использована для оценки ассоциаций геномных вариантов с показателями липидного спектра. В работе проведена репликация результатов исследования Usoltsev D, et al., 2023, выполненного на популяционных выборках лиц из Санкт-Петербурга, Оренбургской и Самарской областей.

Результаты. При поиске ассоциаций были идентифицированы варианты, для которых ранее уже были выявлены ассоциации с липидными показателями на выборке из представителей российской популяции. Доля реплицированных вариантов составила 89% для выборки из Вологодской области и 92% для выборки из Ивановской области. Направления эффектов всех реплицированных вариантов в ранее опубликованном исследовании (выборки из

Оренбургской и Самарской областей и Санкт-Петербурга) и в обеих исследуемых выборках (выборки из Ивановской и Вологодской областей) совпадают.

Заключение. Результаты поиска ассоциаций с липидными показателями на разных российских выборках согласуются между собой.

Ключевые слова: полногеномный поиск ассоциаций, липидный профиль, GWAS для российской популяции.

Отношения и деятельность. Работа была поддержана государственным заданием № 121021700364-1 "Разработка интегрированных систем прогнозирования в персонализированной медицине".

Поступила 28/11-2023

Рецензия получена 29/12-2023

Принята к публикации 29/12-2023



Для цитирования: Зайченко М., Ершова А.И., Киселева А.В., Сотникова Е.А., Вяткин Ю.В., Жарикова А.А., Покровская М.С., Шальнова С.А., Раменский В.Е., Мешков А.Н., Драпкина О.М. Поиск и репликация ассоциаций вариантов генома с уровнями липидов в выборке из представителей российской популяции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(12):3871. doi:10.15829/1728-8800-2023-3871. EDN GTFBBS

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: marija.zaichenoka@gmail.com

[Зайченко М.* — аспирант, ORCID: 0000-0002-2798-9811, Ершова А.И. — д.м.н., руководитель лаборатории клиномики, зам. директора по фундаментальной науке, ORCID: 0000-0001-7989-0760, Киселева А.В. — к.б.н., руководитель, в.н.с., ORCID: 0000-0003-4765-8021, Сотникова Е.А. — с.н.с., ORCID: 0000-0002-8395-4146, Вяткин Ю.В. — с.н.с., программист, Институт перспективных исследований проблем искусственного интеллекта и интеллектуальных систем, ORCID: 0000-0002-9056-8796, Жарикова А.А. — к.б.н., в.н.с., старший преподаватель, факультет биоинженерии и биоинформатики, ORCID: 0000-0003-0723-0493, Покровская М.С. — к.б.н., в.н.с., руководитель лаборатории "Банк биологического материала" Института персонализированной терапии и профилактики, в.н.с., ORCID: 0000-0001-6985-7131, Шальнова С.А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2087-6483, Раменский В.Е. — руководитель лаборатории геномной и медицинской биоинформатики, в.н.с., доцент, руководитель научной группы "ИИ в биоинформатике и медицине", Институт перспективных исследований проблем искусственного интеллекта и интеллектуальных систем, факультет биоинженерии и биоинформатики, ORCID: 0000-0001-7867-9509, Мешков А.Н. — д.м.н., 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].

Search and replication of associations of genome variants with lipid levels in a Russian sample

Zaichenoka M.¹, Ershova A. I.², Kiseleva A. V.², Sotnikova E. A.², Vyatkin Yu. V.^{2,3}, Zharikova A. A.^{2,3}, Pokrovskaya M. S.², Shalnova S. A.², Ramensky V. E.^{2,3}, Meshkov A. N.², Drapkina O. M.²

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

Aim. To search associations for lipid profile parameters (low- and high-density lipoprotein cholesterol levels, triglycerides and total cholesterol) in population samples from two Russian regions and make a replication analysis of a previously published genome-wide association study (GWA study, GWAS) for residents of three other Russian regions.

Material and methods. The study included representative samples from the Vologda (n=689) and Ivanovo (n=1675) regions collected for the Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation (ESSE-RF) study. We assessed lipid profile parameters and performed a targeted sequencing. A linear regression model adjusted for sex, age, and statin use was used to assess the associations of genomic variants with lipid profiles. The work replicated the results of a study by Usoltsev D, et al., 2023, carried out on population samples of individuals from St. Petersburg, Orenburg and Samara regions.

Results. We identified variants for which associations with lipid parameters had previously been identified in a Russian sample. The proportion of replicated variants was 89% and 92% for the samples from the Vologda and Ivanovo regions, respectively. The directions of effects of all replicated variants in the previously published study (samples from the Orenburg and Samara regions and St. Petersburg) and in both studied samples (samples from the Ivanovo and Vologda regions) coincide.

Conclusion. The results of the search for associations with lipid parameters in different Russian samples are consistent with each other.

Keywords: genome-wide association study, lipid profile, GWAS of the Russian population.

Relationships and Activities. The work was supported by state assignment № 121021700364-1 "Development of integrated prediction systems in personalized medicine".

Zaichenoka M.* ORCID: 0000-0002-2798-9811, Ershova A. I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Kiseleva A. V. ORCID: 0000-0003-4765-8021, Sotnikova E. A. ORCID: 0000-0002-8395-4146, Vyatkin Yu. V. ORCID: 0000-0002-9056-8796, Zharikova A. A. ORCID: 0000-0003-0723-0493, Pokrovskaya M. S. ORCID: 0000-0001-6985-7131, Shalnova S. A. ORCID: 0000-0003-2087-6483, Ramensky V. E. ORCID: 0000-0001-7867-9509, Meshkov A. N. ORCID: 0000-0001-5989-6233, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: marija.zaichenoka@gmail.com

Received: 28/11/2023

Revision Received: 29/12/2023

Accepted: 29/12/2023

For citation: Zaichenoka M., Ershova A. I., Kiseleva A. V., Sotnikova E. A., Vyatkin Yu. V., Zharikova A. A., Pokrovskaya M. S., Shalnova S. A., Ramensky V. E., Meshkov A. N., Drapkina O. M. Search and replication of associations of genome variants with lipid levels in a Russian sample. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(12):3871. doi:10.15829/1728-8800-2023-3871. EDN GTFBBS

ВНП — вариант(ы) нуклеотидной последовательности, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, GWAS — полногеномный поиск ассоциаций, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации, logTG — логарифм уровня триглицеридов.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Недавно в работе Usoltsev D, et al. (2023) опубликованы результаты первого полногеномного поиска ассоциаций для липидных показателей, проведенного на выборке из представителей российской популяции из трех регионов РФ: Санкт-Петербурга, Самарской и Оренбургской областей.
- Результаты полногеномных исследований ассоциаций нуждаются в репликации на независимых выборках.

Что добавляют результаты исследования?

- Проведена репликация результатов полногеномного поиска ассоциаций для показателей липидного профиля на двух выборках представителей российской популяции из Вологодской и Ивановской областей.
- Результаты поиска ассоциаций с липидными показателями, полученные на разных выборках представителей российской популяции, согласуются между собой.

Key messages

What is already known about the subject?

- Recently, Usoltsev D, et al. (2023) published the results of the first genome-wide study of associations for lipid parameters, conducted on a Russian sample from three regions: St. Petersburg, Samara and Orenburg regions.
- The results of genome-wide association studies need to be replicated in independent samples.

What might this study add?

- Results of a genome-wide study of associations for lipid profile parameters was replicated on two samples of Russian representatives from the Vologda and Ivanovo regions.
- The results of the search for associations with lipid parameters, obtained on different Russian samples, are consistent with each other.

Введение

Основной причиной смерти как в России, так и во всем мире остаются сердечно-сосудистые заболевания, среди которых ведущее место занимают заболевания атеросклеротического генеза [1]. Одним из ключевых факторов риска развития атеросклероза является гиперлипидемия. Уровень циркулирующих липидов зависит от образа жизни, сопутствующих заболеваний и генетических факторов [2].

Выявлению независимых ассоциаций между вариантами нуклеотидной последовательности (ВНП) и уровнями циркулирующих липидов служит такой метод исследований, как полногеномный поиск ассоциаций (GWAS). Результаты GWAS используются для создания шкал генетического риска комплексных заболеваний, представляющих собой оценку полигенного вклада в развитие признака или заболевания [3]. Полигенные шкалы риска имеют высокий потенциал применения в клинической практике для доклинической стратификации риска [4].

При проведении GWAS на выборке из 1,65 млн человек (чел.) разного происхождения идентифицирован 941 ВНП, ассоциированный с уровнями общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) и триглицеридов (ТГ) [5]. В другом исследовании, включившем 312571 участников, авторы подтвердили 188 уже известных ассоциаций с уровнями липидов, а также показали 118 новых ассоциаций [6]. У представителей российской популяции ранее был проведен только один GWAS на выборках, состоящих из лиц, проживающих в Санкт-Петербурге, Самарской и Оренбургской областях [7]. В этом исследовании были идентифицированы 30 ВНП, значимо ассоциированных с липидными показателями [7]. Подобные исследования нуждаются в репликации результатов на независимых выборках для подтверждения найденных ассоциаций [8], что в исходной статье не было сделано.

Цель настоящей работы — провести поиск ассоциаций для четырех показателей липидного профиля (общий ХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ и) на популяционных выборках из двух регионов Российской Федерации (Вологодской и Ивановской областей) для поиска возможных новых ассоциаций и репликационный анализ ранее опубликованного GWAS [7], полученного на выборке из жителей Санкт-Петербурга, Самарской и Оренбургской областей.

Материал и методы

Выборки. В исследование вошли 2364 человека в возрасте 21–67 лет из эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-

сосудистых заболеваний в регионах России): 689 чел. из Вологодской области (участники ЭССЕ-Вологда) [9] и 1675 чел. из Ивановской области (участники ЭССЕ-Иваново) [10]. Включение участников исследования проводилось случайным образом согласно методу Киша. В анализ были включены демографические (пол, возраст) и клинические (прием статинов) данные участников исследования, полученные во время анкетирования в рамках ЭССЕ-Иваново и ЭССЕ-Вологда.

Сбор и хранение биообразцов выполняли согласно регламенту биобанкирования в Биобанке ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России (г. Москва) [11, 12]. У всех участников определяли уровни общего ХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП и ТГ в сертифицированной лаборатории с помощью автоматического биохимического анализатора крови ARCHITECT c8000 и диагностических наборов (Abbott, США).

Исследование одобрено Независимым Этическим Комитетом ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России (номер протокола 07-03/12 от 03.07.2012). Все участники дали письменное информированное согласие.

Генетический анализ. Для выделения ДНК из цельной крови использовали набор QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Германия). Оценку качества и определение концентрации выделенной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) проводили с помощью приборов NanoDrop OneC (Thermo Fisher Scientific, США) и Qubit 4.0 (Thermo Fisher Scientific, США). Подготовка библиотек для секвенирования была проведена с помощью набора SeqCap EZ Prime Choice Library (Roche, Швейцария).

Для каждого участника исследования было проведено секвенирование нового поколения с использованием одной из двух таргетных панелей вариантов, разработанных и используемых нами для диагностики и определения предрасположенности к сердечно-сосудистым и прочим мультифакторным заболеваниям. Панель, использованная для участников выборки ЭССЕ-Вологда, включала 217 генов и дополнительно 18489 ВНП. Панель, использованная для участников выборки ЭССЕ-Иваново, включала 242 гена и 2042 ВНП [11]. Секвенирование было проведено на приборе NextSeq 550 (Illumina, США) с получением парноконцевых прочтений длиной 75 или 150 п.н. Все этапы секвенирования были проведены в соответствии с протоколами производителей.

Биоинформатический анализ. Парноконцевые прочтения в формате fastq были выровнены на референсный геном GRCh38. Обработка данных и оценка контроля качества выполнялись с помощью специально разработанного пайплайна [10] на базе GATK 3.8 [13]. Аннотацию однонуклеотидных ВНП и коротких инсерций и делеций осуществ-

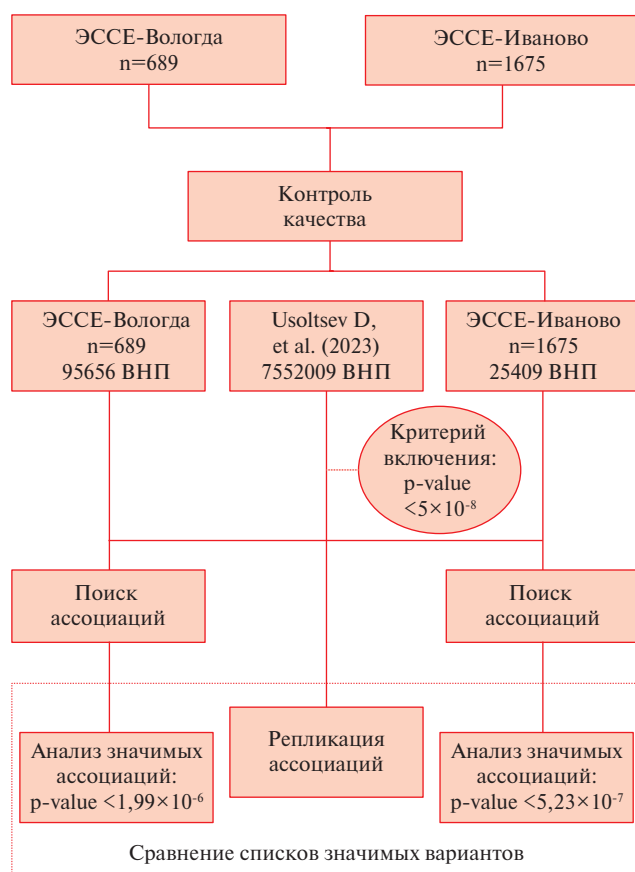


Рис. 1 Схема исследования.

Примечание: ВНП — варианты нуклеотидной последовательности.

вляли с помощью ENSEMBL Variant Effect Predictor (v. 100) [14] и базы данных dbSNP [15].

Результаты GWAS Usoltsev D, et al. (2023) [7], репликация которого представлена в этой работе, были скачаны в виде сводных статистик с координатами, соответствующими сборке генома GRCh37. Для дальнейшей работы координаты ВНП были переведены в соответствие со сборкой генома GRCh38 с помощью программы LiftOver [16]. В качестве ВНП, значимо ассоциированных с исследуемыми фенотипами, рассматривали варианты, для которых p -значение $< 5 \times 10^{-8}$.

Статистический анализ. Статистический анализ проводили с использованием библиотек `hail` v. 0.2.105-acd89e80c345¹ и `scipy` v. 1.2.1 [17] языка программирования Python v. 3.7.4². Значения ТГ были логарифмированы ($\log$ ТГ), т.к. изначальное распределение было асимметрично. Непрерывные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [Q25; Q75]). Для сравнения качественных параметров использовали критерий χ^2 с поправкой Йейтса. Сравнение распределений

количественных параметров в независимых выборках проводили с использованием критерия Манна-Уитни. Для расчета корреляций использовался коэффициент корреляции Спирмена.

Для поиска ассоциаций и репликации результатов GWAS [7] были отобраны ВНП, генотипы которых определены у $>90\%$ исследуемых в каждой выборке, с количеством аллельных копий не <10 и находящиеся в равновесии Харди-Вайнберга (p -значение $>10^{-4}$). Модель линейной регрессии с учетом пола, возраста и приема статинов была использована для оценки ассоциаций ВНП с общим ХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП и $\log$ ТГ. Порог значимости ассоциаций выбирали с учетом поправки Бонферрони на множественную проверку гипотез: $0,05/k$, где k — количество вариантов в соответствующей выборке. ВНП считали номинально реплицированными, если в исходном исследовании p -значение не превышало 5×10^{-8} , а в репликационном анализе для этого же ВНП получено p -значение не $>0,05$ [18], и реплицированными, если в исходном исследовании p -значение $< 5 \times 10^{-8}$, а в репликационном анализе для этого же ВНП получено p -значение $< 0,05/k$, где k — количество значимых в исходном исследовании ВНП для соответствующих липидных показателей (общий ХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, $\log$ ТГ), найденных в выборке (ЭССЕ-Вологда или ЭССЕ-Иваново). Подробная схема исследования представлена на рисунке 1.

Результаты

Клиническая характеристика участников исследования представлена в таблице 1. Участники ЭССЕ-Вологда отличались достоверно более высоким уровнем ХС ЛНП и более низкими уровнями ХС ЛВП и ТГ по сравнению с лицами из ЭССЕ-Иваново.

Поиск ассоциаций

В выборке ЭССЕ-Иваново было выявлено 25124 ВНП, прошедших контроль качества, а в выборке ЭССЕ-Вологда — 95656 ВНП. Варианты считали значимо ассоциированными, если p -значение не превышало $5,23 \times 10^{-7}$ в случае выборки ЭССЕ-Вологда ($0,05/95656$ вариантов) и $1,99 \times 10^{-6}$ в случае выборки ЭССЕ-Иваново ($0,05/25124$ вариантов).

Результаты поиска ассоциаций с общим ХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП и $\log$ ТГ представлены на рисунках 2–7 и в таблицах 2–6. В случае ХС ЛНП 3 ВНП — rs7412, rs445925, rs72654473 — показали значимые ассоциации в обеих выборках (таблица 2, рисунки 2 и 6). При поиске ассоциаций с ХС ЛВП было выявлено 16 ВНП, ассоциированных с признаком, при исследовании выборки ЭССЕ-Иваново и 5 ВНП — выборки ЭССЕ-Вологда (таблицы 3–4, рисунки 3 и 7). При поиске ассоциаций с $\log$ ТГ и общим ХС на выборке ЭССЕ-Вологда значимых ассоциаций выявлено не было. При

¹ Hail Team. Hail 0.2.105-acd89e80c345. <https://github.com/hail-is/hail/commit/acd89e80c345>.

² <https://www.python.org/>.

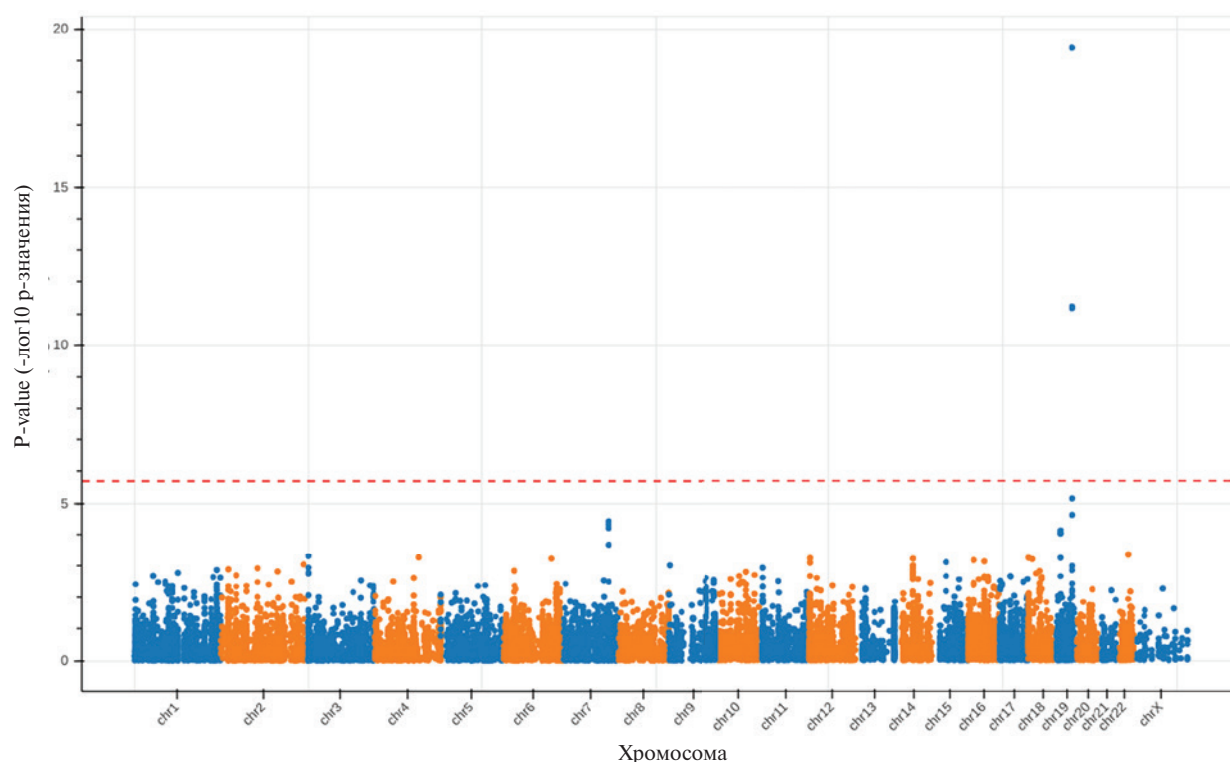


Рис. 2 Манхэттенский график для результатов поиска ассоциаций с ХС ЛНП в выборке ЭССЕ-Иваново.

Примечание: ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

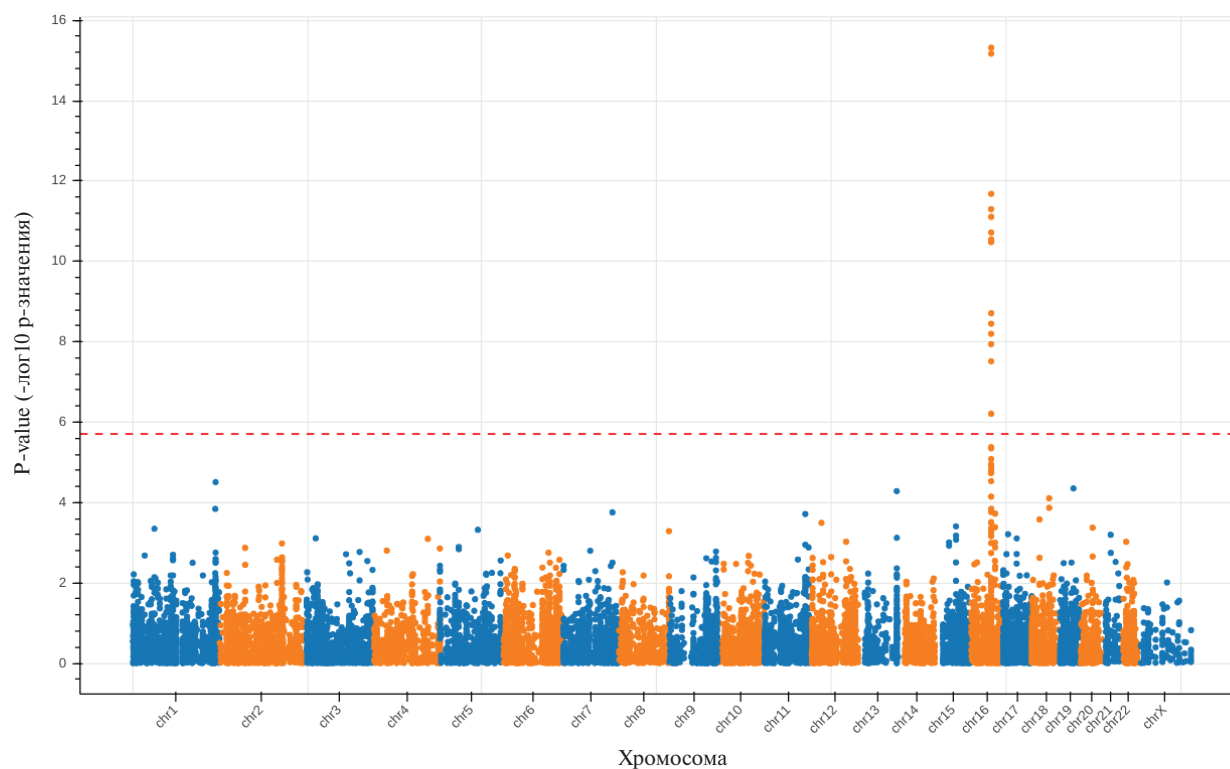


Рис. 3 Манхэттенский график для результатов поиска ассоциаций с ХС ЛВП в выборке ЭССЕ-Иваново.

Примечание: ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности.

исследовании выборки ЭССЕ-Иваново выявлен один ВНП, значимо ассоциированный с общим ХС (rs7412, таблица 6, рисунок 4), и 7 ВНП — с logTG (таблица 5, рисунок 5).

Репликация результатов GWAS

В сводных статистиках в работе Usoltsev D, et al. (2023) [7] для 4 исследуемых липидных показателей суммарно были представлены данные по

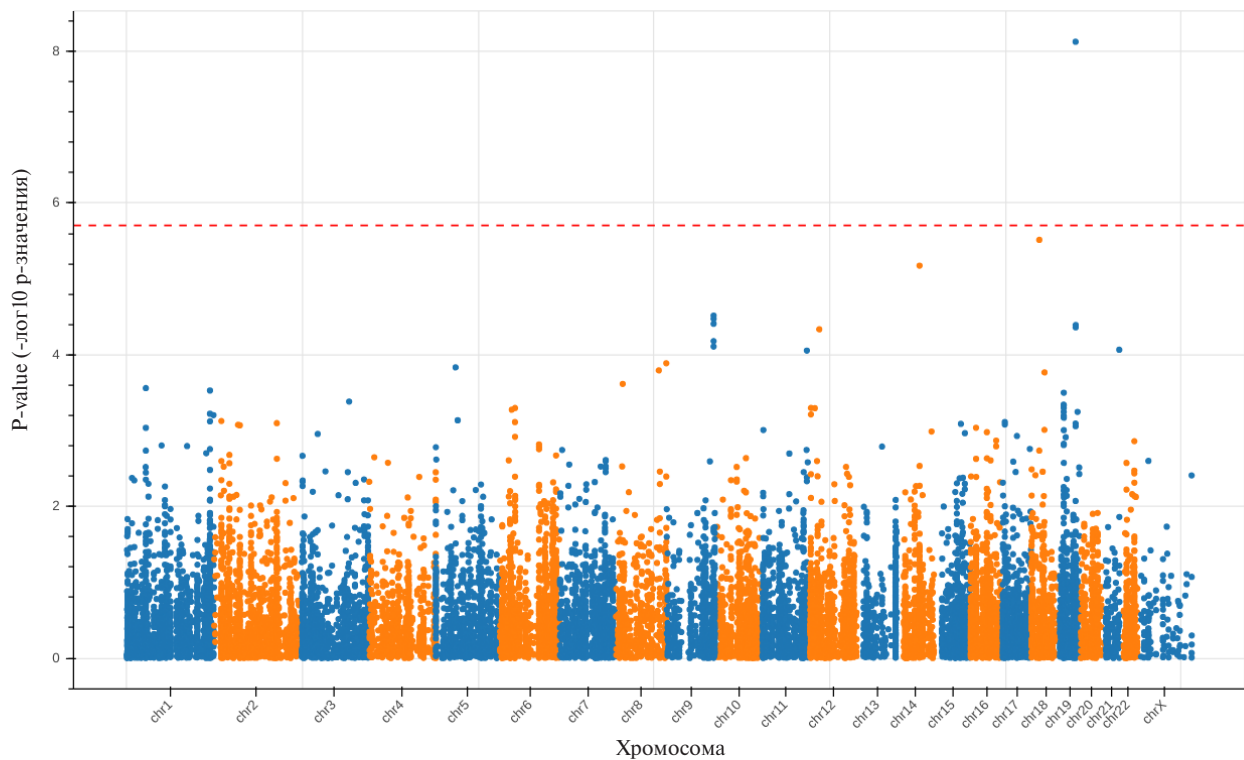


Рис. 4 Манхэттенский график для результатов поиска ассоциаций с ОХС в выборке ЭССЕ-Иваново.
Примечание: ХС — холестерин.

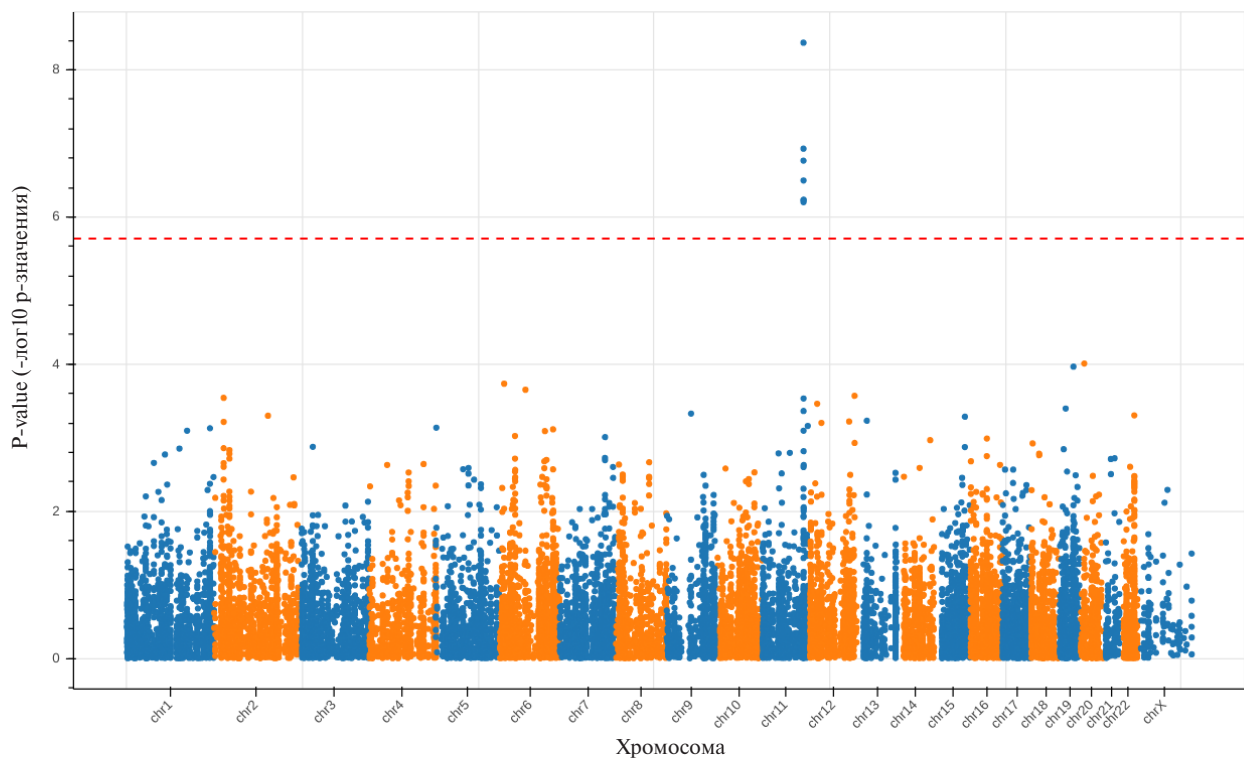


Рис. 5 Манхэттенский график для результатов поиска ассоциаций с logTG в выборке ЭССЕ-Иваново.
Примечание: logTG — логарифм уровня триглицеридов.

7552009 ВНП. Чтобы убедиться в отсутствии значимых генетических различий между анализируемыми выборками, были сопоставлены частоты ВНП,

идентифицированные в исследуемых когортах ЭССЕ (14542 ВНП в когорте ЭССЕ-Иваново и 68245 ВНП в ЭССЕ-Вологда) и когорте Usoltsev D, et al. (2023) [7].

Таблица 1

Клиническая характеристика участников исследования

	ЭССЕ-Вологда, n=689	ЭССЕ-Иваново, n=1675	p
Мужской пол, n (%)	Мужчин: 313 (45,4)	Мужчин: 624 (37,3)	<0,001
Возраст, лет (Me [Q25; Q75])	47 [35; 55]	49 [39; 56]	<0,001
Курящие, n (%)	163 (23,7%)	605 (36,1%)	<0,001
ХС ЛНП, ммоль/л (Me [Q25; Q75])	3,34 [2,68; 4,05]	3,22 [2,42; 4,01]	0,004
ХС ЛВП, ммоль/л (Me [Q25; Q75])	1,24 [1,05; 1,45]	1,38 [1,18; 1,62]	<0,001
ТГ, ммоль/л (Me [Q25; Q75])	1,09 [0,75; 1,46]	1,23 [0,87; 1,82]	<0,001
Общий ХС, ммоль/л (Me [Q25; Q75])	5,12 [4,39; 5,96]	5,46 [4,72; 6,28]	<0,001

Примечание: Me — медиана, Q — квартиль, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ХС — холестерин, ТГ — триглицериды. p-значения рассчитывались на основе критерия Манна-Уитни или χ^2 с поправкой Йейтса и отражают различие между выборками.

Таблица 2

Значимые варианты, выявленные при поиске ассоциаций с ХС ЛНП на выборках ЭССЕ-Вологда и ЭССЕ-Иваново

Вариант	Ген	ЭССЕ-Вологда		ЭССЕ-Иваново	
		p-значение	β-оценка	p-значение	β-оценка
rs7412	APOE	$3,94 \times 10^{-11}$	-0,60	$3,73 \times 10^{-20}$	-0,61
rs445925	APOE	$8,33 \times 10^{-9}$	-0,46	$5,96 \times 10^{-12}$	-0,42
rs72654473	APOE	$3,48 \times 10^{-9}$	-0,48	$6,69 \times 10^{-12}$	-0,42

Примечание: ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

Таблица 3

Значимые варианты, выявленные при поиске ассоциаций с ХС ЛВП на выборке ЭССЕ-Иваново

Вариант	Ген	p-значение	β-оценка
rs3764261	CETP	$4,80 \times 10^{-16}$	0,091
rs247617	CETP	$6,75 \times 10^{-16}$	0,091
rs34145065	CETP	$2,07 \times 10^{-12}$	0,075
rs711752	CETP	$4,99 \times 10^{-12}$	0,075
rs34620476	CETP	$7,77 \times 10^{-12}$	0,074
rs1532624	CETP	$1,92 \times 10^{-11}$	0,072
rs1532625	CETP	$1,92 \times 10^{-11}$	0,072
rs3816117	CETP	$2,84 \times 10^{-11}$	0,072
rs7205804	CETP	$2,86 \times 10^{-11}$	0,072
rs708272	CETP	$3,30 \times 10^{-11}$	0,070
rs7499892	CETP	$1,94 \times 10^{-9}$	-0,085
rs11076175	CETP	$3,54 \times 10^{-9}$	-0,084
rs11076176	CETP	$6,32 \times 10^{-9}$	-0,085
rs289714	CETP	$1,14 \times 10^{-8}$	0,082
rs1864163	CETP	$3,05 \times 10^{-8}$	-0,069
rs9989419	CETP	$6,15 \times 10^{-7}$	0,057

Примечание: ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности.

Корреляции между частотами ВНП, найденных в выборках ЭССЕ-Вологда и ЭССЕ-Иваново, и частотами в работе Usoltsev D, et al. (2023) [7] составили 99,5 и 99,8%, соответственно.

В исследовании Usoltsev D, et al. (2023) [7] было обнаружено 30 ВНП, статистически значимо ассоциированных с ХС ЛНП, 25 ВНП — с ХС ЛВП, 1 ВНП — с logTG и 22 ВНП — с общим ХС.

Таблица 4

Значимые варианты, выявленные при поиске ассоциаций с ХС ЛВП на выборке ЭССЕ-Вологда

Вариант	Ген	p-значение	β-оценка
rs247616	CETP	$2,37 \times 10^{-7}$	0,095
rs3764261	CETP	$2,68 \times 10^{-7}$	0,095
rs247617	CETP	$2,68 \times 10^{-7}$	0,095
rs12149545	CETP	$2,68 \times 10^{-7}$	0,095
rs173539	CETP	$3,10 \times 10^{-7}$	0,094

Примечание: ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности.

Таблица 5

Значимые варианты, выявленные при поиске ассоциаций с logTG на выборке ЭССЕ-Иваново

Вариант	Ген	p-значение	β-оценка
rs964184	ZPR1	$4,28 \times 10^{-9}$	-0,14
rs10750097	APOA5	$1,18 \times 10^{-7}$	-0,11
rs6589565	ZPR1	$1,72 \times 10^{-7}$	-0,16
rs2266788	ZPR1	$3,20 \times 10^{-7}$	-0,16
rs662799	ZPR1	$5,83 \times 10^{-7}$	-0,16
rs2072560	ZPR1	$5,94 \times 10^{-7}$	-0,16
rs651821	ZPR1	$6,31 \times 10^{-7}$	-0,15

Примечание: logTG — логарифм уровня триглицеридов.

Таблица 6

Значимый вариант, выявленный при поиске ассоциаций с общим ХС на выборке ЭССЕ-Иваново

Вариант	Ген	p-значение	β-оценка
rs7412	APOE	$7,46 \times 10^{-9}$	-0,40

Примечание: ХС — холестерин.

Таблица 7

Частота ВНП, значимо ассоциированных с липидными показателями в работе Usoltsev D, et al. (2023) [7], в исследуемых выборках

Репликационные выборки	Количество ВНП в выборке Usoltsev D, et al. (2023) [7]			
	ХС ЛНП n=30	ХС ЛВП n=25	logTG n=1	Общий ХС n=22
ЭССЕ-Вологда, n (%)	16 (53)	15 (60)	1 (100)	4 (18)
ЭССЕ-Иваново, n (%)	13 (43)	9 (36)	1 (100)	3 (13)

Примечание: ВНП — варианты нуклеотидной последовательности, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ХС — холестерин, logTG — логарифм уровня триглицеридов.

Таблица 8

Репликация значимых ВНП для ХС ЛНП

ВНП	Ген	Исследование [7]		ЭССЕ-Вологда		ЭССЕ-Иваново	
		р-значение	β-оценка	р-значение	β-оценка	р-значение	β-оценка
rs7412	<i>APOE</i>	$4,70 \times 10^{-29}$	-0,43	$3,94 \times 10^{-11}$	-0,60	$3,73 \times 10^{-20}$	-0,61
rs1160983	<i>TOMM40</i>	$8,60 \times 10^{-21}$	-0,49	$5,41 \times 10^{-4}$	-0,43	—	—
rs72654473	<i>APOE</i>	$4,70 \times 10^{-17}$	-0,29	$3,48 \times 10^{-9}$	-0,48	$6,69 \times 10^{-12}$	-0,42
rs445925	<i>APOC1</i>	$4,30 \times 10^{-16}$	-0,28	$8,33 \times 10^{-9}$	-0,46	$5,96 \times 10^{-12}$	-0,42
rs429358	<i>APOE</i>	$1,10 \times 10^{-8}$	0,20	$3,76 \times 10^{-4}$	0,27	$7,07 \times 10^{-6}$	0,26
rs56131196	<i>APOC1</i>	$1,20 \times 10^{-8}$	0,17	$2,31 \times 10^{-4}$	0,25	$2,40 \times 10^{-5}$	0,22
rs4420638	<i>APOC1</i>	$1,60 \times 10^{-8}$	0,17	$2,31 \times 10^{-4}$	0,25	$2,40 \times 10^{-5}$	0,22
rs4970834	<i>CELSR2</i>	$1,80 \times 10^{-8}$	-0,15	$1,51 \times 10^{-2}$	-0,16	0,10	-0,08
rs583104	<i>PSRC1</i>	$3,30 \times 10^{-8}$	0,14	$2,93 \times 10^{-2}$	0,14	$5,88 \times 10^{-3}$	0,12
rs4970836	<i>PSRC1</i>	$3,30 \times 10^{-8}$	0,14	0,09	0,14	—	—
rs629301	<i>CELSR2</i>	$3,40 \times 10^{-8}$	0,14	$3,14 \times 10^{-2}$	0,14	$4,66 \times 10^{-3}$	0,12
rs12740374	<i>CELSR2</i>	$3,70 \times 10^{-8}$	-0,14	$3,56 \times 10^{-2}$	-0,14	—	—
rs646776	<i>CELSR2</i>	$3,80 \times 10^{-8}$	0,14	$3,14 \times 10^{-2}$	0,14	$4,29 \times 10^{-3}$	0,13
rs7528419	<i>CELSR2</i>	$4,00 \times 10^{-8}$	-0,14	$3,14 \times 10^{-2}$	-0,14	$4,70 \times 10^{-3}$	-0,13
rs599839	<i>PSRC1</i>	$4,10 \times 10^{-8}$	0,14	$3,26 \times 10^{-2}$	0,14	$1,13 \times 10^{-2}$	0,11
rs1277930	<i>PSRC1</i>	$4,10 \times 10^{-8}$	0,14	$1,62 \times 10^{-2}$	0,15	$6,06 \times 10^{-3}$	0,12

Примечание: ВНП — вариант нуклеотидной последовательности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

Таблица 9

Репликация значимых ВНП для ХС ЛВП

ВНП	Ген	Исследование [7]		ЭССЕ-Вологда		ЭССЕ-Иваново	
		р-значение	β-оценка	р-значение	β-оценка	р-значение	β-оценка
rs247617	<i>CETP</i>	$6,60 \times 10^{-21}$	0,073	$2,68 \times 10^{-7}$	0,095	$6,75 \times 10^{-16}$	0,091
rs247616	<i>CETP</i>	$1,90 \times 10^{-20}$	0,072	$2,37 \times 10^{-7}$	0,095	—	—
rs3764261	<i>CETP</i>	$2,10 \times 10^{-20}$	0,072	$2,68 \times 10^{-7}$	0,095	$4,80 \times 10^{-16}$	0,091
rs173539	<i>CETP</i>	$4,50 \times 10^{-20}$	0,071	$3,10 \times 10^{-7}$	0,094	—	—
rs56228609	<i>CETP</i>	$7,80 \times 10^{-20}$	0,071	$4,34 \times 10^{-4}$	0,066	—	—
rs12149545	<i>CETP</i>	$1,20 \times 10^{-19}$	0,071	$2,96 \times 10^{-7}$	0,095	—	—
rs708272	<i>CETP</i>	$1,20 \times 10^{-13}$	0,055	$2,86 \times 10^{-5}$	0,075	$3,30 \times 10^{-11}$	0,070
rs711752	<i>CETP</i>	$2,30 \times 10^{-13}$	0,054	$3,33 \times 10^{-5}$	0,075	$4,99 \times 10^{-12}$	0,075
rs1800775	<i>CETP</i>	$2,40 \times 10^{-13}$	0,054	$6,91 \times 10^{-5}$	0,070	—	—
rs1532625	<i>CETP</i>	$2,40 \times 10^{-13}$	0,054	$9,13 \times 10^{-5}$	0,070	$1,92 \times 10^{-11}$	0,072
rs7205804	<i>CETP</i>	$5,60 \times 10^{-13}$	0,053	$1,09 \times 10^{-4}$	0,069	$2,86 \times 10^{-11}$	0,072
rs3816117	<i>CETP</i>	$6,40 \times 10^{-13}$	0,053	$3,69 \times 10^{-5}$	0,074	$2,84 \times 10^{-11}$	0,072
rs1532624	<i>CETP</i>	$1,20 \times 10^{-12}$	0,053	$9,13 \times 10^{-5}$	0,070	$1,92 \times 10^{-11}$	0,072
rs4783961	<i>CETP</i>	$1,10 \times 10^{-11}$	0,050	$2,42 \times 10^{-3}$	0,053	—	—
rs7499892	<i>CETP</i>	$4,60 \times 10^{-8}$	-0,053	$2,98 \times 10^{-3}$	-0,068	$1,94 \times 10^{-9}$	-0,085

Примечание: ВНП — вариант нуклеотидной последовательности, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности.

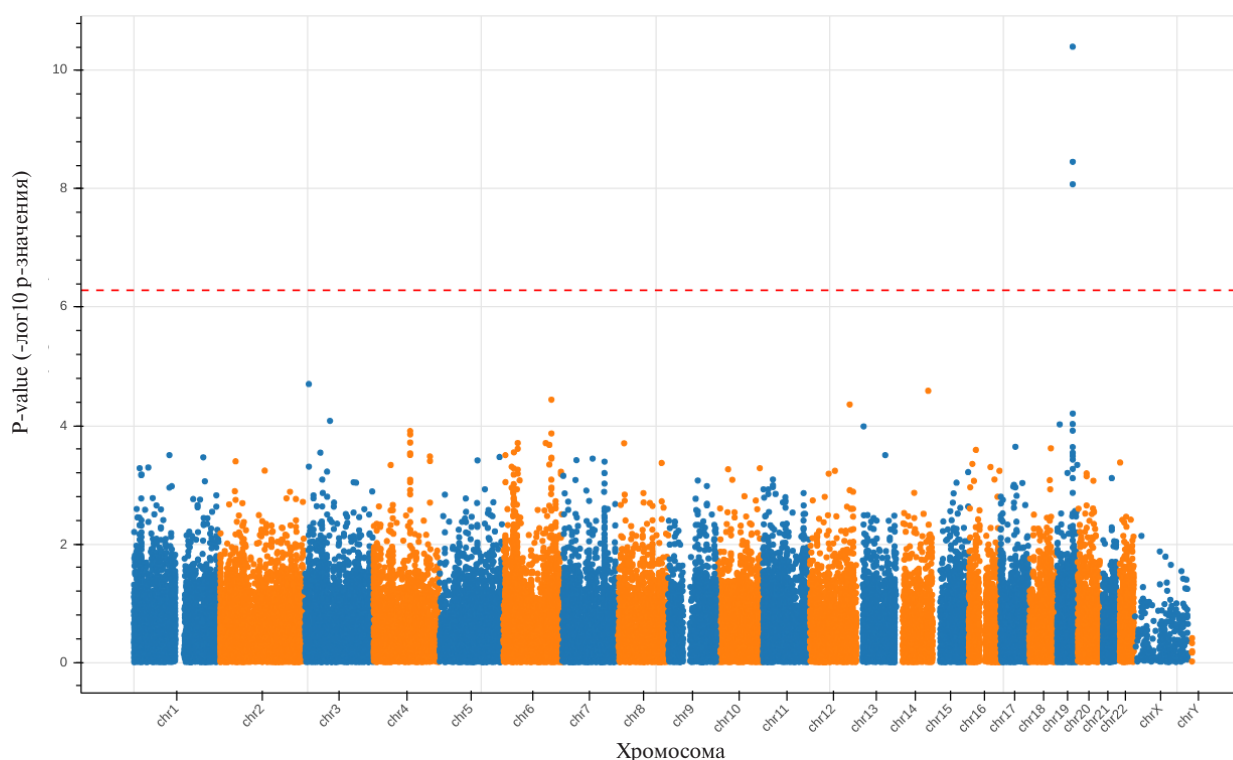


Рис. 6 Манхэттенский график для результатов поиска ассоциаций с ХС ЛНП в выборке ЭССЕ-Вологда.
Примечание: ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

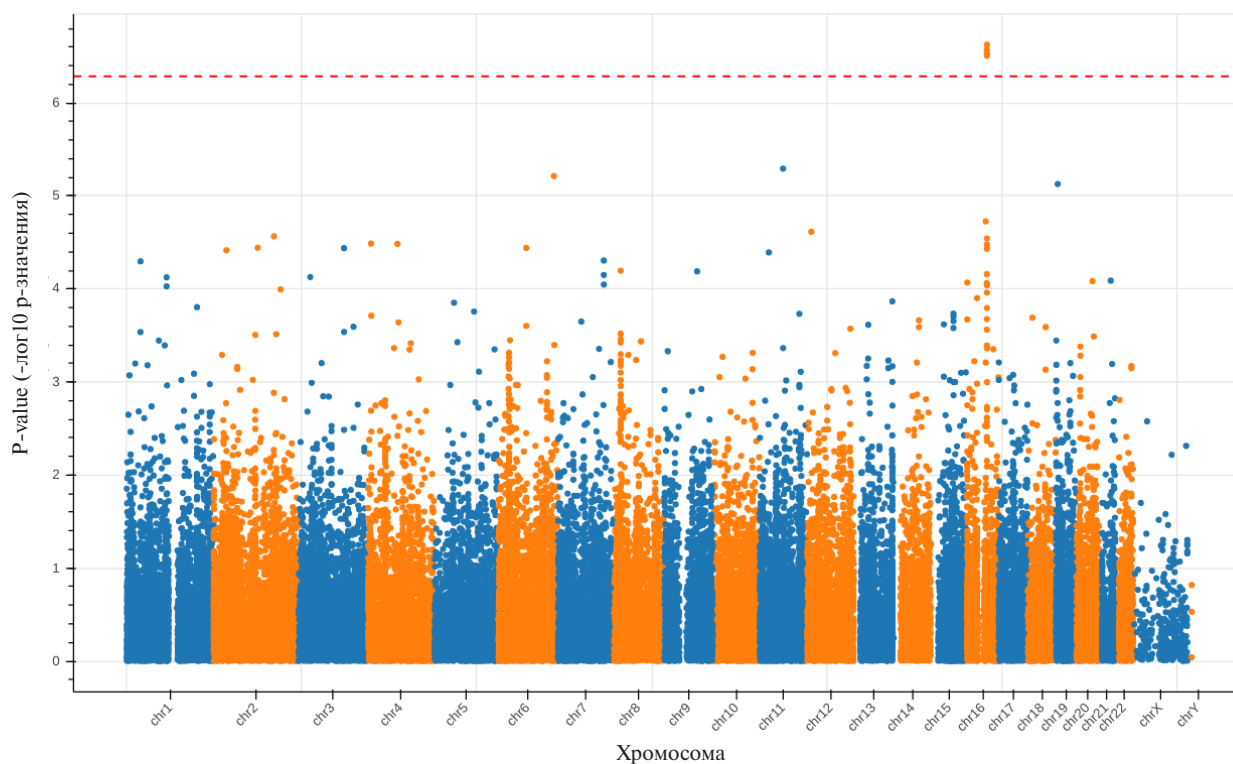


Рис. 7 Манхэттенский график для результатов поиска ассоциаций с ХС ЛВП в выборке ЭССЕ-Вологда.
Примечание: ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности.

Из них в выборках ЭССЕ-Вологда и ЭССЕ-Иваново было выявлено соответственно 53 и 43% ВНП, ассоциированных с уровнем ХС ЛНП, 60% и 36% — с ХС ЛВП, 18 и 13% — с общим ХС. Един-

ственный ВНП, ассоциированный с уровнем ТГ, был выявлен в обеих выборках (таблица 7). После применения поправки пороговые уровни р-значений для репликации составили $1,25 \times 10^{-2}$ для

Таблица 10

Репликация значимых ВНП для logTG

ВНП	Ген	Исследование [7]		ЭССЕ-Вологда		ЭССЕ-Иваново	
		р-значение	β-оценка	р-значение	β-оценка	р-значение	β-оценка
rs964184	<i>ZPR1</i>	$1,70 \times 10^{-9}$	-0,11	$1,14 \times 10^{-6}$	-0,19	$4,28 \times 10^{-9}$	-0,14

Примечание: ВНП — вариант нуклеотидной последовательности, logTG — логарифм уровня триглицеридов.

Таблица 11

Репликация значимых ВНП для общего ХС

ВНП	Ген	Исследование [7]		ЭССЕ-Вологда		ЭССЕ-Иваново	
		р-значение	β-оценка	р-значение	β-оценка	р-значение	β-оценка
rs7412	<i>APOE</i>	$5,90 \times 10^{-11}$	-0,30	$4,84 \times 10^{-4}$	-0,36	$7,46 \times 10^{-9}$	-0,40
rs1160983	<i>TOMM40</i>	$3,30 \times 10^{-9}$	-0,37	0,20	-0,18	—	—
rs4970834	<i>CELSR2</i>	$1,30 \times 10^{-8}$	-0,18	0,08	-0,13	0,16	-0,06
rs1367117	<i>APOB</i>	$4,60 \times 10^{-8}$	0,15	0,31	0,065	$7,31 \times 10^{-4}$	0,14

Примечание: ВНП — вариант нуклеотидной последовательности, ХС — холестерин.

общего ХС, $3,13 \times 10^{-3}$ для ХС ЛНП, $3,33 \times 10^{-3}$ для ХС ЛВП и 0,05 для logTG в случае выборки ЭССЕ-Вологда и $1,66 \times 10^{-2}$ для общего ХС, $3,84 \times 10^{-3}$ для ХС ЛНП, $5,55 \times 10^{-3}$ для ХС ЛВП и 0,05 для logTG, в случае выборки ЭССЕ-Иваново.

Результаты репликации представлены в таблицах 8–11. В случае ХС ЛНП в выборке ЭССЕ-Вологда были номинально реплицированы все ВНП, кроме rs4970836, и все ВНП в выборке ЭССЕ-Иваново, кроме rs4970834. При применении поправки на количество ВНП реплицированными в случае ЭССЕ-Вологда оказались 7 ВНП (rs7412, rs1160983, rs72654473, rs445925, rs429358, rs56131196, rs4420638), в случае ЭССЕ-Иваново — 6 ВНП (rs7412, rs72654473, rs445925, rs429358, rs56131196, rs4420638). Для ХС ЛВП и logTG были реплицированы все идентифицированные в выборках ВНП. Для уровня общего ХС в выборке ЭССЕ-Вологда был реплицирован только один ВНП — rs7412, в выборке ЭССЕ-Иваново — rs7412 и rs1367117. Общая доля реплицированных ВНП составила 89% для выборки ЭССЕ-Вологда и 92% для ЭССЕ-Иваново.

Все β-оценки реплицированных ВНП совпадали по направлению эффекта ВНП с заявленным в работе Usoltsev D, et al. (2023) [7].

Обсуждение

Проведенные на выборках ЭССЕ-Вологда и ЭССЕ-Иваново поиски ассоциаций позволили идентифицировать ВНП, статистически значимая ассоциация с липидными показателями для которых уже продемонстрирована в работе Usoltsev D, et al. (2023) [7]. Относительно небольшое количество выявленных ВНП, ассоциированных с липидными показателями, в сравнении с другими работами [19, 20], вероятно, объясняется небольшими

размерами выборок и ограниченным числом доступных для включения в анализ ВНП.

Полногеномные ассоциативные исследования нуждаются в репликации результатов на независимых выборках для подтверждения обнаруженных ассоциаций [7]. В данной работе была проведена репликация результатов GWAS для показателей липидного профиля Usoltsev D, et al. (2023) [7], проведенного на выборке из представителей российской популяции (из Санкт-Петербурга, Самарской и Оренбургской областей). Было показано, что 89 и 92% значимых ВНП реплицируются в выборках ЭССЕ-Вологда и ЭССЕ-Иваново номинально (см. пояснения в разделе Методы), в т.ч. не <66% с поправкой на количество ВНП. Полученные результаты хорошо согласуются с утверждением, что показатели реплицируемости GWAS достаточно высоки [7]. Более того, доля реплицированных ВНП в случае выборки ЭССЕ-Иваново больше, чем в случае выборки ЭССЕ-Вологда, что может быть объяснено большим размером выборки ЭССЕ-Иваново и указывать на роль размера выборки при репликации результатов GWAS. Тем не менее, реплицированные ВНП с большой надежностью могут быть включены в шкалы генетического риска гиперлипидемий, разрабатываемые для представителей российской популяции.

Обращает на себя внимание, что в данном исследовании удалось подтвердить отмеченную Usoltsev D, et al. (2023) [7] ассоциацию ХС ЛНП с ВНП rs7412 гена *APOE*. Данный ВНП является известным несинонимичным ВНП, ассоциированным с ХС ЛНП, в частности, в европейской выборке Willer CJ, et al. (2013) [20], а также в российской выборке из центральной России [21]. Для другого ВНП (rs4970834 гена *CELSR2*) с сильной ассоциа-

цией с ХС ЛНП, заявленной Usoltsev D, et al. (2023) [7], при исследовании выборки ЭССЕ-Иваново ассоциацию подтвердить не удалось. Причиной может служить относительно небольшой размер этой выборки, т.к. в других источниках данный ВНП был отмечен как значимый [22].

Стоит отметить, что все значимые ВНП Usoltsev D, et al. (2023) [7], найденные в выборках ЭССЕ-Вологда и ЭССЕ-Иваново для ХС ЛВП, находятся в гене *CELP*, и прошли репликацию. Известно, что ген *CELP* регулирует содержание ХС ЛВП в крови [23]. В частности, была подтверждена ассоциация ВНП rs708272 с уровнем ХС ЛВП. Известно, что данный вариант ассоциирован с более высоким уровнем ХС ЛВП у жителей Западной Сибири европеоидного происхождения [24] Ассоциации ХС ЛВП с вариантами rs34145065 и rs34620476 ранее были описаны в литературе [25], для представителей российской популяции впервые были показаны в данной работе. Единственный значимый ВНП для logTG из исследования Usoltsev D, et al. (2023) [7] rs964184, который находится в 3'-нетранслируемом участке гена *ZPR1*, был идентифицирован и реплицирован в обеих выборках. Считается, что rs964184 ассоциирован с уровнем logTG, т.к. находится около кластера генов *APOA5-A4-C3-A1* [26].

Для общего ХС только один ВНП был реплицирован в обеих выборках — rs7412 в гене *APOE*. Остальные найденные в обеих выборках ВНП (rs1160983, rs4970834, rs1367117), для которых ранее была показана ассоциация с общим ХС [20, 22, 27], не были реплицированы как минимум в одной из исследуемых выборок. Такой результат, вероятнее всего, объясним относительно небольшим размером выборок ЭССЕ-Вологда и ЭССЕ-Иваново.

Ограничения исследования. Данное исследование имеет ряд ограничений. В первую очередь, это

относительно небольшие размеры исследуемых выборок как в случае исходного GWAS (4145 участников), так и для выборок ЭССЕ-Иваново (1675 участников) и ЭССЕ-Вологда (689 участников). Второе важное ограничение данного исследования — ограниченность участков секвенирования выборок ЭССЕ-Вологда и ЭССЕ-Иваново. Панель, использованная для участников выборки ЭССЕ-Вологда, включала 217 генов и дополнительно 18489 ВНП. В случае выборки ЭССЕ-Иваново, панель для секвенирования включала 242 гена и 2042 ВНП.

Было также показано, что показатели липидов статистически значимо различаются в выборках ЭССЕ-Вологда и ЭССЕ-Иваново, что может быть объяснено различиями в половозрастной структуре исследуемых выборок.

Заключение

Поиск ассоциаций позволил идентифицировать ВНП, статистически значимая ассоциация с липидными показателями для которых ранее уже продемонстрирована на выборке лиц, проживающих на территории России. Несмотря на ограниченный объем репликационной выборки, при репликации результатов ранее проведенного GWAS обнаружена высокая степень совпадения как статистической значимости, так и силы эффекта (β -оценки) ВНП, значимо ассоциированных с липидными показателями. Таким образом, полученные на различных выборках представителей российской популяции результаты GWAS для липидных показателей согласуются между собой.

Отношения и деятельность. Работа была поддержана государственным заданием № 121021700364-1 "Разработка интегрированных систем прогнозирования в персонализированной медицине".

Литература/References

1. Vaduganathan M, Mensah GA, Turco JV, et al. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk: A Compass for Future Health. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(25):2361-71. doi:10.1016/j.jacc.2022.11.005.
2. 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.
3. Choi SW, Mak TS, O'Reilly PF. Tutorial: a guide to performing polygenic risk score analyses. *Nat Protoc*. 2020;15(9):2759-72. doi:10.1038/s41596-020-0353-1.
4. O'Sullivan JW, Raghavan S, Marquez-Luna C, et al. Polygenic Risk Scores for Cardiovascular Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2022;146(8):e93-118. doi:10.1161/CIR.0000000000001077.
5. Graham SE, Clarke SL, Wu KH, et al. The power of genetic diversity in genome-wide association studies of lipids. *Nature*. 2021;600(7890):675-9. doi:10.1038/s41586-021-04064-3.
6. Klarin D, Damrauer SM, Cho K, et al. Genetics of blood lipids among ~300,000 multi-ethnic participants of the Million Veteran Program. *Nat Genet*. 2018;50(11):1514-23. doi:10.1038/s41588-018-0222-9.
7. 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;23.534000. doi:10.1101/2023.03.23.534000.
8. Marigorta UM, Rodríguez JA, Gibson G, et al. Replicability and Prediction: Lessons and Challenges from GWAS. *Trends Genet*. 2018;34(7):504-17. doi:10.1016/j.tig.2018.03.005.
9. Boytsov SA, Chazov EI, Shlyakhto EV, et al. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. *Preventive medicine*. 2013;16(6):25-34. (In Russ.) Бойцов С.А., Чазов Е.И., Шляхто Е.В. и др. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследований. *Профилактическая медицина*. 2013;16(6):25-34.
10. 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.
11. Pokrovskaya MS, Borisova AL, Metelskaya VA, et al. Role of biobanking in managing large-scale epidemiological studies. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(5):2958. (In Russ.) Покровская М.С., Борисова А.Л., Метельская В.А. и др. Роль биобанкирования в организации крупномасштабных эпидемиологических исследований. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(5):2958. doi:10.15829/1728-8800-2021-2958.
12. 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. *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.
13. Poplin R, Ruano-Rubio V, DePristo MA, et al. Scaling accurate genetic variant discovery to tens of thousands of samples. *bioRxiv.* 2017. doi:10.1101/201178.
14. McLaren W, Gil L, Hunt SE, et al. The Ensembl Variant Effect Predictor. *Genome Biol.* 2016;17(1):122. doi:10.1186/s13059-016-0974-4.
15. Sherry ST, Ward MH, Kholodov M, et al. dbSNP: the NCBI database of genetic variation. *Nucleic Acids Res.* 2001;29(1):308-11. doi:10.1093/nar/29.1.308.
16. Hinrichs AS, Karolchik D, Baertsch R et al. The UCSC Genome Browser Database: update 2006. *Nucleic Acids Res.* 2006;34(90001):D590-8. doi:10.1093/nar/gkj144.
17. Virtanen P, Gommers R, Oliphant TE, et al. SciPy 1.0: fundamental algorithms for scientific computing in Python. *Nat Methods.* 2020;17(3):261-72. doi:10.1038/s41592-019-0686-2.
18. Gonzalez S, Gupta J, Villa E, et al. Replication of genome-wide association study (GWAS) susceptibility loci in a Latino bipolar disorder cohort. *Bipolar Dis.* 2016;18(6):520-7. doi:10.1111/bdi.12438.
19. Selvaraj MS, Li X, Li Z, et al. Whole genome sequence analysis of blood lipid levels in >66,000 individuals. *Nat Commun.* 2022;13(1). doi:10.1038/s41467-022-33510-7.
20. Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S, et al. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nat Genet.* 2013;45(11):1274-83. doi:10.1038/ng.2797.
21. Churilin MI, Kononov SI, Luneva YuV, et al. Apolipoprotein E gene polymorphisms: a relationship with the risk of coronary artery disease and the effectiveness of lipid-lowering therapy with rosuvastatin. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(1):17-23. (In Russ.) Чурилин М.И., Кононов С.И., Лунева Ю.В. и др. Полиморфные варианты гена аполипопротеина Е: связь с риском развития ишемической болезни сердца и эффективностью гиполипидемической терапии розувастатином. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020;19(1):17-23. doi:10.15829/1728-8800-2020-1-2297.
22. Richardson TG, Sanderson E, Palmer TM, et al. Evaluating the relationship between circulating lipoprotein lipids and apolipoproteins with risk of coronary heart disease: A multi-variable Mendelian randomisation analysis. *PLoS Med.* 2020;17(3). doi:10.1371/journal.pmed.1003062.
23. Bushueva Olu, Stetskaya TA, Korogodina TV, et al. Investigation of the association between the HindIII polymorphism of the LPL gene and the Taq1b polymorphism of the CETP gene with the risk of atherothrombotic stroke in the dwellers of Central Russia. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2015;87(8):86-91. (In Russ.) Бушуева О.Ю., Стецкая Т.А., Корогодина Т.В. и др. Исследование взаимосвязи полиморфизмов HindIII гена LPL и Taq1b гена CETP с риском развития атеротромботического инсульта у жителей Центральной России. *Терапевтический архив.* 2015;87(8):86-91. doi:10.17116/terarkh201587886-91.
24. Shakhtshneider EV, Kulikov IV, Maksimov VN, et al. CETP Gene polymorphism in the caucasian population of West Siberia and in groups contrast by total serum cholesterol levels. *Bull Exp Biol Med.* 2014;157(3):364-7. (In Russ.) Шахтшнейдер Е.В., Куликов И.В., Максимов В.Н. и др. Полиморфизм гена CETP в европеоидной популяции западной Сибири и группах контрастных по уровню ОХС. (*Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2014;157(3):364-7. doi:10.1007/s10517-014-2567-0.
25. Prins BP, Kuchenbaecker KB, Bao Y, et al. Genome-wide analysis of health-related biomarkers in the UK Household Longitudinal Study reveals novel associations. *Sci Rep.* 2017;7(1):11008. doi:10.1038/s41598-017-10812-1.
26. Van de Woestijne AP, van der Graaf Y, de Bakker PIW, et al. Rs964184 (APOA5-A4-C3-A1) Is Related to Elevated Plasma Triglyceride Levels, but Not to an Increased Risk for Vascular Events in Patients with Clinically Manifest Vascular Disease. *Calabresi L, editor. PLoS ONE.* 2014;9(6):e101082. doi:10.1371/journal.pone.0101082.
27. Barton AR, Sherman MA, Mukamel RE, et al. Whole-exome imputation within UK Biobank powers rare coding variant association and fine-mapping analyses. *Nat Gen.* 2021;53(8):1260-9. doi:10.1038/s41588-021-00892-1.

Влияние мультиморбидности на риск возникновения осложнений у мужчин с хронической ишемической болезнью сердца, перенесших инфаркт миокарда и чрескожное коронарное вмешательство

Дедов Д. В.^{1,3}, Мазаев В. П.², Ковальчук А. Н.⁴, Комков А. А.², Рязанова С. В.²

¹ФГБОУ ВО "Тверской государственный медицинский университет" Минздрава России. Тверь; ²ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ³ГБУЗ Тверской области "Областной клинический кардиологический диспансер". Тверь; ⁴ФГКУ "1586 Военный клинический госпиталь" Минобороны России — Филиал № 7. Тверь, Россия

Цель. Изучить влияние мультиморбидности на риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у мужчин с хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС), перенесших инфаркт миокарда (ИМ) и чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ).

Материал и методы. Всего в исследование включены 101 мужчина с ХИБС, перенесшие ИМ и ЧКВ (средний возраст 60,5±6,1 лет). Из них с учетом критериев невключения и согласия на обследование по признаку отсутствия/наличия ССО были сформированы 2 группы: 1-я (n=39) — мужчины без ССО за время наблюдения; 2-я (n=39) — больные, перенесшие ССО. Выполняли опрос жалоб, изучение анамнеза, клинко-инструментальное, лабораторное исследования, коронарографию, ЧКВ. В обеих группах изучили частоту выявления артериальной гипертензии (АГ) I ст., ожирения (ОЖ) I ст., гиперхолестеринемии (ГХС), сахарного диабета (СД) 2 типа. Анализировали влияние АГ, ОЖ, ГХС, СД на риск возникновения ССО на основе расчета 4-польных таблиц сопряженности и χ^2 Пирсона, а также отношения шансов (ОШ) с 95,0% доверительными интервалами (ДИ). Период наблюдения за пациентами в среднем составил 3,6±0,5 года.

Результаты. У мужчин 2-й группы по сравнению с пациентами 1-й группы АГ I ст., ОЖ I ст., ГХС диагностировались чаще в 1,3 (p=0,044), 1,4 (p=0,047), 1,2 (p=0,059) раза, соответственно. Возрастание риска ССО у мужчин с ХИБС, перенесших ИМ и ЧКВ, ассоциировалось с выявлением у них АГ I ст., ОЖ I ст., ГХС — ОШ 2,44 (ДИ: 1,88-6,75), ОШ 1,78 (ДИ: 1,56-4,62), ОШ 1,37 (ДИ: 1,11-4,17), соответственно.

Заключение. Таким образом, частота обнаружения АГ I ст., ОЖ I ст. и ГХС у мужчин с ХИБС и ССО на отдаленных сроках наблюдения после перенесенных ИМ и ЧКВ оказалась значимо выше по сравнению с пациентами с ХИБС без ССО после ЧКВ. При этом выявление АГ I ст., ОЖ I ст. и ГХС ассоциировались с возрастанием риска возникновения ССО.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, мультиморбидность, риск, осложнение, чрескожное коронарное вмешательство.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 02/12-2023

Рецензия получена 14/12-2023

Принята к публикации 29/12-2023



Для цитирования: Дедов Д. В., Мазаев В. П., Ковальчук А. Н., Комков А. А., Рязанова С. В. Влияние мультиморбидности на риск возникновения осложнений у мужчин с хронической ишемической болезнью сердца, перенесших инфаркт миокарда и чрескожное коронарное вмешательство. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(12):3883. doi:10.15829/1728-8800-2023-3883. EDN MPSQJI

Influence of multimorbidity on the risk of events in men with chronic coronary artery disease after myocardial infarction and percutaneous coronary intervention

Dedov D. V.^{1,3}, Mazaev V. P.², Kovalchuk A. N.⁴, Komkov A. A.², Ryzanova S. V.²

¹Tver State Medical University. Tver; ²National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ³Tver Region Regional Clinical Cardiology Dispensary. Tver; ⁴1586 Military Clinical Hospital of the Russian Ministry of Defense — Branch № 7. Tver, Russia

Aim. To study the effect of multimorbidity on the risk of cardiovascular events (CVEs) in men with chronic coronary artery disease (CAD) after myocardial infarction (MI) and percutaneous coronary intervention (PCI).

Material and methods. A total of 101 men with chronic CAD after MI and PCI were included in the study (mean age 60,5±6,1 years). Of

these, taking into account the non-inclusion criteria and consent to examination, 2 following groups were formed: first (n=39) — men without CVEs; 2nd (n=39) — men with CVEs. In both groups, we studied the detection rate of grade I hypertension (HTN), class I obesity, hypercholesterolemia (HCE), and type 2 diabetes (T2D). The influence

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: dedov_d@inbox.ru

[Дедов Д. В.* — д.м.н., доцент, профессор кафедры безопасности жизнедеятельности, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-3922-3207, Мазаев В. П. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0002-9782-0296, Ковальчук А. Н. — врач-терапевт, врач-кардиолог, Рязанова С. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0001-6776-0694, Комков А. А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, врач по РЭВДиЛ, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0001-7159-1790].

of HTN, obesity, HCE, and T2D on the risk of cardiovascular events was analyzed based on the calculation of contingency tables and Pearson's χ^2 , as well as odds ratios (OR) with 95,0% confidence intervals (CI). The follow-up period for patients averaged $3,6 \pm 0,5$ years.

Results. In men of group 2, compared with group 1 patients, grade I HTN, class I obesity, HCE were diagnosed more often in 1,3 ($p=0,044$), 1,4 ($p=0,047$), 1,2 ($p=0,059$) times, respectively. An increase in the risk of CVDs in men with chronic CAD, who underwent MI and PCI was associated with the detection of grade I HTN, class I obesity, HCE — OR 2,44 (CI: 1,88-6,75), OR 1,78 (CI: 1,56-4,62), OR 1,37 (CI: 1,11-4,17), respectively.

Conclusion. Thus, the detection rate of grade I HTN, class I obesity and HCE in men with chronic CAD and CVDs at long-term follow-up after MI and PCI was significantly higher compared to patients with chronic CAD without CVDs after PCI. At the same time, the detection of grade I HTN, class I obesity and HCE were associated with an increased risk of cardiovascular events.

Keywords: coronary artery disease, multimorbidity, risk, complication, percutaneous coronary intervention.

Relationships and Activities: none.

Dedov D. V.* ORCID: 0000-0002-3922-3207, Mazaev V. P. ORCID: 0000-0002-9782-0296, Kovalchuk A. N. ORCID: none, Komkov A. A. ORCID: 0000-0001-7159-1790, Ryazanova S. V. ORCID: 0000-0001-6776-0694

*Corresponding author: dedov_d@inbox.ru

Received: 02/12-2023

Revision Received: 14/12-2023

Accepted: 29/12-2023

For citation: Dedov D. V., Mazaev V. P., Kovalchuk A. N., Komkov A. A., Ryazanova S. V. Influence of multimorbidity on the risk of events in men with chronic coronary artery disease after myocardial infarction and percutaneous coronary intervention. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(12):3883. doi:10.15829/1728-8800-2023-3883. EDN MPSOJI

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГХС — гиперхолестеринемия, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КТ — конечная точка, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОЖ — ожирение, ОР — относительный риск, ОШ — отношение шансов, САД — систолическое АД, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ст. — степень, ХИБС — хроническая ИБС, ХС — холестерин, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧСС — частота сердечных сокращений, PPV — Positive Predictive Value (прогностическая ценность положительного результата теста).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Выполнение чрескожного коронарного вмешательства больным ишемической болезнью сердца, перенесшим инфаркт миокарда, ассоциировано с улучшением качества жизни, уменьшением частоты или исчезновением приступов стенокардии.
- У пациентов с постинфарктным кардиосклерозом на отдаленных сроках наблюдения после процедуры реваскуляризации миокарда возможно возникновение сердечно-сосудистых осложнений.
- Риск сердечно-сосудистых осложнений у мужчин с хронической ишемической болезнью сердца и диагностированными артериальной гипертензией, ожирением, гиперхолестеринемией выше, чем у пациентов без указанных коморбидных заболеваний.

Что добавляют результаты исследования?

- Эффективность чрескожного коронарного вмешательства достаточно высока в течение 2-3 лет после операции.
- Ухудшение клинического течения ишемической болезни сердца ассоциируется с выявлением артериальной гипертензии I ст., ожирения I ст., гиперхолестеринемии.

Key messages

What is already known about the subject?

- Percutaneous coronary intervention in patients with coronary artery disease after myocardial infarction is associated with an improvement in the quality of life, a decrease in the frequency or disappearance of angina attacks.
- In patients with post-infarction cardiosclerosis, cardiovascular events may occur during long-term follow-up after the myocardial revascularization.
- The risk of cardiovascular events in men with chronic coronary artery disease and diagnosed hypertension, obesity, hypercholesterolemia is higher than in patients without these comorbidities.

What might this study add?

- The effectiveness of percutaneous coronary intervention is quite high for 2-3 years after surgery.
- Worsening of the clinical course of coronary artery disease is associated with the detection of grade I hypertension, class I obesity, and hypercholesterolemia.

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает первое место в структуре заболеваемости и смертности взрослого населения не только в России, но

и во многих странах мира [1-4]. Выполнение реваскуляризации миокарда позволяет снизить тяжесть течения приступов стабильной стенокардии, уменьшить дозы антиангинальных препаратов,

улучшить переносимость физических нагрузок, повысить качество жизни пациентов [5]. Основой консервативного лечения больных ИБС являются устранение модифицируемых факторов риска, комплексная медикаментозная терапия заболевания с учетом имеющейся мултиморбидной патологии [6]. В частности, гиперхолестеринемия (ГХС) со значительным повышением в крови уровня холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) ассоциируется с прогрессирующим течением атеросклероза и, в конечном итоге, с различными, подчас, фатальными сердечно-сосудистыми осложнениями (ССО) [7]. Повышенные уровни артериального давления (АД) имеют прямую и независимую связь с частотой развития геморрагического и ишемического инсульта, инфаркта миокарда (ИМ), внезапной смерти, сердечной недостаточности, заболеваний периферических артерий, терминальной почечной недостаточности. Прямая связь между повышенным уровнем АД и риском ССО продемонстрирована для всех возрастных и этнических групп [8]. Ожирение (ОЖ) и ассоциированные с ним метаболические нарушения также являются значимой проблемой современной медицины, особенно в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [9]. Сахарный диабет (СД) является одним из основных заболеваний, влияющих на быстрое прогрессирование атеросклероза крупных артерий и развитие макрососудистых осложнений.

Согласно данным проспективных исследований, у больных СД 2 типа риск развития ИМ в 4–5 раз выше по сравнению с лицами без СД [10]. На основании изложенного можно полагать, что проблема анализа влияния мултиморбидности на риск возникновения осложнений, в т.ч. у мужчин с хронической ИБС (ХИБС), перенесших ИМ и чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), по-видимому, нуждается в более детальном освещении [11].

В связи с этим цель исследования — изучить влияние артериальной гипертензии (АГ), ОЖ, ГХС и СД 2 типа на риск возникновения ССО у мужчин с ИБС, перенесших ИМ и ЧКВ.

Материал и методы

Всего в исследование включены 101 мужчина с ХИБС, перенесшие ИМ и ЧКВ (средний возраст $60,5 \pm 6,1$ лет). Исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России и ФГБОУ ВО "Тверской государственный медицинский университет" Минздрава России. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Больные дали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование получило одобрение независимого Этического комитета ФГБОУ ВО "Тверской государственный медицинский университет" Минздрава

России. Критериями включения пациентов в исследование служили: наличие ХИБС, факты перенесенного ИМ и выполнения ЧКВ. Критериями невключения были: отказ от участия в исследовании, возраст >72 лет, любое острое воспалительное заболевание, фибрилляция предсердий, СД 1 типа, хроническая болезнь почек, болезни крови и иммунной системы, онкологические заболевания, сердечная недостаточность, заболевания суставов. Дизайн работы представлял собой проспективное исследование с периодом наблюдения за больными в среднем $3,6 \pm 0,5$ года. Конечная точка (КТ) включала: смерть от всех причин, сердечно-сосудистую смерть, рецидив и/или утяжеление приступов стенокардии, повторный ИМ, госпитализацию в сосудистый центр, аортокоронарное шунтирование. В соответствии с поставленными задачами по признаку отсутствия/наличия КТ из всех пациентов отобрали 78 мужчин, из которых сформировали 2 группы: 1-я ($n=39$) — мужчины без КТ; 2-я ($n=39$) — больные с зарегистрированными за время настоящего исследования событиями КТ. Выполняли: опрос жалоб, сбор анамнеза, изучили данные медицинской документации, измерение систолического (САД) и диастолического АД. Диагнозы ИБС, АГ I степени (ст.), ОЖ I ст., ГХС, СД 2 типа были поставлены в соответствии с современными клиническими рекомендациями [1, 5, 7, 8]. У больных измерялись антропометрические показатели — масса тела (в кг), рост (в м). Рассчитывался индекс массы тела [9]. Проведены электрокардиография в 12 стандартных отведениях и трансторакальная эхокардиография [12, 13]. По данным биохимического анализа крови оценили: уровни общего ХС, ХС липопротеинов высокой и низкой плотности (ЛВП и ЛНП, соответственно), триглицеридов, рассчитали коэффициент атерогенности [7]. Коронароангиография была выполнена в условиях рентгенооперационной в лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Поражение коронарных артерий $\geq 50\%$ считали существенным, а $<50\%$ — гемодинамически незначимым [5].

Анализ полученных данных был выполнен с помощью программ "Statistica 10". Изучены описательные статистики непрерывных параметров по отдельности в каждой группе: среднее ($\text{Mean} - M$), стандартное отклонение ($\text{Standard Deviation} - SD$), Нормальность распределения данных была проверена с использованием критерия Шапиро-Уилка. С учетом указанной проверки применялись параметрические (парный и непарный t -критерий Стьюдента для зависимых и независимых выборок) или непараметрические (U -критерий Манна-Уитни) методы сравнения непрерывных параметров. Анализ частот дискретных параметров провели с применением таблиц сопряженности, χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. На основании анализа данных 4-польных таблиц сопряженности были рассчитаны положительное прогностическое значение ($\text{Positive Predictive Value} - PPV$) в процентах (%) и отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ) возникновения зарегистрированных событий КТ. Получение ОШ $>1,0$ указывало на возрастание риска появления зарегистрированных событий КТ, а ОШ $<1,0$ свидетельствовало о низком риске ССО у обследованных мужчин. Уровень значимости всех статистических тестов был принят $p < 0,05$ [14].

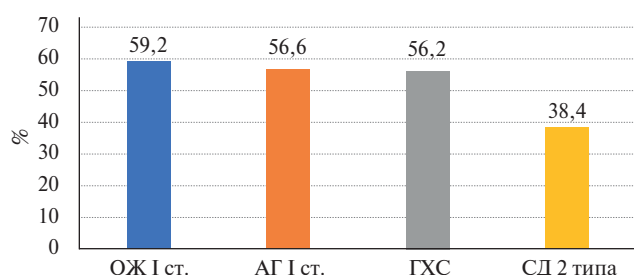


Рис. 1 Ранжирование PPV (в %) ОЖ I ст., АГ I ст., ГХС, СД 2 типа для возникновения ССО у обследованных мужчин.

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ГХС — гиперхолестеринемия, ОЖ — ожирение, СД — сахарный диабет, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ст. — степень, PPV — Positive Predictive Value.

Результаты

Результаты сравнения частот выявления АГ I ст., ОЖ I ст., ГХС и СД 2 типа у мужчин 1-й и 2-й групп показаны в таблице 1. Как следует из представленных данных, у мужчин 2-й группы по сравнению с пациентами 1-й группы АГ I ст., ОЖ I ст., ГХС диагностировались чаще в 1,3 ($p=0,044$), 1,4 ($p=0,047$), 1,2 ($p=0,059$) раза, соответственно. Однако по параметру СД 2 типа подобного различия не выявлено.

Клинико-функциональная характеристика обследованных лиц представлена в таблице 2. Показатели "Возраста" и частоты сердечных сокращений ("ЧСС") у больных 2-й группы были выше, чем у пациентов 1-й группы на 12,2% ($p=0,004$) и 6,5% ($p=0,004$), соответственно.

В дальнейшем, на основании анализа 4-польных таблиц сопряженности выполнили ранжирование PPV (в %) ОЖ I ст., АГ I ст., ГХС, СД 2 типа для возникновения ССО у обследованных мужчин. Полученные результаты показаны на рисунке 1. Видно, что значения PPV для ОЖ I ст., АГ I ст., ГХС в оценке риска ССО оказались сопоставимы — 59,2; 56,6; 56,2%, соответственно. При этом прогностического значения параметра СД 2 типа выявить не удалось (PPV — 38,4%).

С целью более детального анализа полученных результатов был проведен расчет ОШ возникновения ССО при выявлении АГ I ст., ОЖ I ст., ГХС, СД 2 типа у обследованных мужчин. Результаты выполненного анализа представлены в таблице 3. Наиболее высокие ОШ были получены для АГ I ст. — ОШ 2,44; 95% ДИ: 1,88-6,75, ОЖ I ст. — ОШ 1,78; 95% ДИ: 1,56-4,62, ГХС — ОШ 1,37; 95% ДИ: 1,11-4,17. Напротив, ОШ для СД оказалось низким — ОШ 0,57; 95% ДИ: 1,13-1,93.

Обсуждение

В ряде публикаций приведены результаты изучения риска развития осложнений у больных ИБС. Так, в одной из работ (многоцентровое наблюдательное исследование) представлен анализ показателей исследования РЕГИОН-ИМ (Российский РЕГИстр Острого иНфаркта миокарда) [15]. В ре-

Таблица 1

Частота выявления АГ I ст., ОЖ I ст., ГХС, СД 2 типа у больных ИБС в отсутствие и при наличии ССО после ЧКВ (абс./%)

Показатель	Группы обследованных		р	Группы обследованных	
	1-я группа (больные ИБС без ССО после ЧКВ, n=39)	2-я группа (больные ИБС, перенесшие ССО после ЧКВ, n=39)		1-я группа (больные ИБС без ССО после ЧКВ, n=39)	2-я группа (больные ИБС, перенесшие ССО после ЧКВ, n=39)
	абс./%	абс./%		абс./%	абс./%
АГ I ст.	23/59,0	30/76,9	0,044	23/59,0	30/76,9
ОЖ I ст.	11/28,2	16/41,0	0,047	11/28,2	16/41,0
ГХС	7/17,9	9/23,1	0,059	7/17,9	9/23,1
СД 2 типа	8/20,5	5/12,8	0,308	8/20,5	5/12,8

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ГХС — гиперхолестеринемия, ОЖ — ожирение, СД — сахарный диабет, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ст. — степень.

Таблица 2

Клинико-функциональная характеристика у больных ИБС в отсутствие и при наличии ССО после ЧКВ ($M \pm SD$)

Показатель	Группы обследованных		р	Группы обследованных	
	1-я группа (больные ИБС без ССО после ЧКВ, n=39)	2-я группа (больные ИБС, перенесшие ССО после ЧКВ, n=39)		1-я группа (больные ИБС без ССО после ЧКВ, n=39)	2-я группа (больные ИБС, перенесшие ССО после ЧКВ, n=39)
	$M \pm SD$	$M \pm SD$		$M \pm SD$	$M \pm SD$
Возраст (годы)	60,5±6,1	67,9±5,3	0,004	60,5±6,1	67,9±5,3
ЧСС (уд./мин)	64,5±5,6	68,7±7,3	0,045	64,5±5,6	68,7±7,3
ИМТ ($кг/м^2$)	32,1±2,5	34,6±3,1	0,916	32,1±2,5	34,6±3,1
САД (мм рт. ст.)	145,0±8,6	149,6±10,1	0,085	145,0±8,6	149,6±10,1

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 3

Результаты анализа ОШ возникновения ССО при выявлении АГ I ст., ОЖ I ст., ГХС, СД 2 типа у обследованных мужчин

Показатель	ОШ	95% ДИ
АГ I ст.	2,44	1,88-6,75
ОЖ I ст.	1,78	1,56-4,62
ГХС	1,37	1,11-4,17
СД 2 типа	0,57	0,17-1,93

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ГХС — гиперхолестеринемия, ДИ — доверительный интервал, ОЖ — ожирение, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, ст. — степень.

тальное исследование) представлен анализ показателей исследования РЕГИОН-ИМ (Российский РЕГИстр Острого иНфаркта миокарда) [15]. В ре-

гистр включаются все больные, госпитализированные в стационары с диагнозом ИМ с подъемом сегмента ST и без подъема сегмента ST на основании критериев 4-го универсального определения ИМ Европейского общества кардиологов (2018). Период наблюдения за больными разделен на 3 этапа: наблюдение в период пребывания в стационаре, через 6 и 12 мес. после включения в регистр. В исследовании приняли участие 56 стационаров — 34 региональных сосудистых центра, 22 первичных сосудистых отделения, входящих в инфарктную сеть, в Центральном, Уральском, Сибирском, Дальневосточном федеральных округах (всего 41 регион РФ). В целом, за период 01.11.2020–03.04.2022гг в регистр РЕГИОН–ИМ включены 5025 больных. Авторы подчеркнули, что в РФ болезни системы кровообращения со значительным отрывом занимают первое место среди причин инвалидности и высокой смертности. При этом, одно из лидирующих мест среди причин смерти занимает ИБС. По данным Росстата, в России в 2020г от ИБС умерли 508657 человек, из которых 58079 от ИМ. Признается, что несмотря на то, что за последнее десятилетие возможности лечения больных с ИМ значительно расширились за счет широкого использования лекарственных препаратов с доказанной эффективностью, а также применения инвазивных методов лечения, краткосрочный и долгосрочный прогноз после ИМ в части наблюдений остается неблагоприятным. Сделано заключение о том, что вопрос изучения риска ССО у больных ИБС, независимо от тактики лечения, до сих пор остается весьма актуальным [15].

В другой публикации представлен анализ данных исследований ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации) и ЭССЕ-РФ-2, целью которых служило изучение распространенности ССЗ и их факторов риска. И в том, и в другом исследовании отмечалась высокая распространенность, в частности АГ, у мужчин при низком охвате лечением и неудовлетворительном контроле АД. При этом, у каждого четвертого мужчины в России было выявлено ОЖ. Сделано предположение, что ОЖ могло стать причиной АГ у указанных пациентов [16]. В нашем исследовании, в отличие от вышеизложенного, выполнен анализ риска возникновения ССО, в частности, у мужчин с диагностированными АГ I ст., ОЖ I ст., ГХС, СД 2 типа. В результате, для АГ I ст., ОЖ I ст., ГХС были получены достаточно высокие ОШ (2,44; 1,78; 1,37, соответственно), а PPV для СД 2 типа, выявить не удалось.

Еще в одной публикации отражены данные исследования РЕГАТА (РЕГистр пАциентов, перенесших инфаркт миокарда). Целью этого

исследования служило определение факторов, влияющих на отдаленный прогноз у пациентов, перенесших ИМ. Всего в регистр был включен 481 пациент. Период наблюдения составил 6 лет. Показано, что летальность за это время составила 41,6%. При этом ССЗ в 61,5% случаев оказались причиной смерти больных. Более высокий риск смерти от всех причин статистически значимо был ассоциирован с возрастом (на 1 год относительный риск (ОР) составил 1,03; 95% ДИ: 1,02–1,05; $p < 0,001$), стенокардией напряжения II–IV функционального класса (ОР 1,76; 95% ДИ: 1,22–2,53; $p = 0,003$), СД (ОР 1,53; 95% ДИ: 1,11–2,10; $p = 0,009$). При этом смертность пациентов с ИМ и СД в анамнезе росла с увеличением тяжести гипергликемии. Однако в настоящем исследовании получены иные данные. В частности, связи СД с увеличением риска ССО у мужчин, перенесших ИМ и ЧКВ, найти не удалось, что можно объяснить небольшим количеством пациентов с СД в нашей работе [17].

В работе [18] представлены результаты исследования "Амбулаторно-поликлинический Регистр многопрофильного медицинского центра (ТЕРРА)". В этот регистр включены все 32264 пациента, которые обратились к врачам различных специальностей клинко-диагностического центра ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России за период с 01.01.2018 по 31.12.2021гг. Средний возраст пациентов составил $44,0 \pm 15,3$ лет, из них было 10363 (32,2%) мужчины и 21871 (67,8%) женщина. Показано, что доля случаев ССЗ составила 26,8% от включенных в регистр пациентов (8651 из 32264), из них с кардиоваскулярной мультиморбидностью (≥ 2 ССЗ) — 30,3% (2617 человек). При этом наиболее часто диагностировалась АГ — в 73% от всех случаев ССЗ. Авторы отметили, что по мере увеличения продолжительности жизни и изменения образа жизни число пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями и их сочетаниями (мультиморбидностью) продолжает расти не только в развитых, но и в развивающихся странах. Пациенты с хроническими неинфекционными заболеваниями и мультиморбидностью характеризуются более низким качеством жизни, более высокими показателями смертности. Они нуждаются в более частых госпитализациях и шире используют ресурсы здравоохранения. На основании вышеизложенного и результатов настоящего исследования, можно заключить, у больных ХИБС, перенесших ИМ и ЧКВ, риск ССО на отдаленных сроках амбулаторного наблюдения после коронарного вмешательства, в существенной степени связан с имеющейся у указанных пациентов мультиморбидностью [18].

Заключение

Таким образом, частота обнаружения АГ I ст., ОЖ I ст. и ГХС у мужчин с ХИБС и ССО на отдаленных сроках наблюдения после перенесенных ИМ и ЧКВ, оказалась в 1,3 ($p=0,044$), 1,4 ($p=0,047$), 1,2 ($p=0,059$) раза выше по сравнению с пациентами с ХИБС без ССО после ЧКВ. При этом выявля-

ние АГ I ст., ОЖ I ст. и ГХС ассоциировались с возрастанием риска возникновения ССО в 2,44, 1,38 и 1,37 раза, соответственно.

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

Литература/References

1. Stable ischemic heart disease. Clinical Guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4076. (In Russ.) Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4076. doi:10.15829/1560-4071-2020-4076.
2. Boytsov SA, Pogosova NV, Ansheles AA, et al. Cardiovascular prophylaxis 2022. Russian National Recommendations. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(5):5452. (In Russ.) Бойцов С.А., Погосова Н.В., Аншелес А.А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные Рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5452. doi:10.15829/1560-4071-2023-5452.
3. Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. Prevention of chronic non-infectious diseases in the Russian Federation. National Guidelines 2022. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(4):3235. (In Russ.) Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(4):3235. doi:10.15829/1728-8800-2022-3235.
4. Drapkina OM, Samorodskaya IV. Dynamics of regional indicators of mortality from cardiological causes in Russia in 2019-2020. Kardiologiia. 2022;62(10):16-25. (In Russ.) Драпкина О.М., Самородская И.В. Динамика региональных показателей смертности от кардиологических причин в России в 2019-2020 гг. Кардиология. 2022;62(10):16-25. doi:10.18087/cardio.2022.10.1926.
5. ESC/EACTS Recommendations for Myocardial Revascularization 2018. Russian Journal of Cardiology. 2019;(8):151-226. (In Russ.) Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018. Российский кардиологический журнал. 2019;(8):151-226. doi:10.15829/1560-4071-2019-8-151-226.
6. Oganov RG, Denisov IN, Simanenkova VI, et al. Comorbid pathology in clinical practice. clinical recommendations. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(6):5-56. (In Russ.) Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненкова В.И. и др. Коморбидная патология в клинической практике. клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(6):5-56. doi:10.15829/1728-8800-2017-6-5-56.
7. 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.
8. Kobalava JD, Conradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
9. Timofeev YS, Dzhioeva ON, Drapkina OM. Circulating biological markers of obesity: on the way to a systemic approach. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(4):85-93. (In Russ.) Тимофеев Ю.С., Джиоева О.Н., Драпкина О.М. Циркулирующие биологические маркеры ожирения: на пути к системному подходу. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(4):85-93. doi:10.15829/1728-8800-2023-3551.
10. Kokozheva MA, Kutsenko VA, Mardanov BU, et al. Complex analysis of clinical and instrumental parameters of coronary blood flow in patients with acute forms of coronary heart disease on the background of type 2 diabetes mellitus. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(5):3338. (In Russ.) Кожеева М.А., Куценко В.А., Марданов Б.У. и др. Комплексный анализ клинико-инструментальных параметров коронарного кровотока у больных острыми формами ишемической болезни сердца на фоне сахарного диабета 2 типа. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(5):3338. doi:10.15829/1728-8800-2023-3338.
11. Tolpygina SN, Martsevich SY, Deev AD. Extended clinical and instrumental risk prediction scale for death and non-fatal cardiovascular complications in patients on the IBS PROGNOSIS register. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(7):3060. (In Russ.) Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю., Деев А.Д. Расширенная клинико-инструментальная шкала прогнозирования риска смерти и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений у больных регистра ПРОГНОЗ ИБС. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(7):3060. doi:10.15829/1728-8800-2021-3060.
12. Orlov VN. Manual of electrocardiography. M.: LLC "Medical Information Agency", 1999. p. 528. (In Russ.) Орлов В.Н. Руководство по электрокардиографии. М.: ООО "Медицинское информационное агентство", 1999. с. 528. ISBN: 5-89481-041-8.
13. Drapkina OM, Dzhioeva ON. Modern echocardiographic criteria for heart failure with preserved ejection fraction: not only diastolic dysfunction. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(2):2454. (In Russ.) Драпкина О.М., Джиоева О.Н. Современные эхокардиографические критерии сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: не только диастолическая дисфункция. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(2):2454. doi:10.15829/1728-8800-2020-2454.
14. Fletcher R, Fletcher S, Vagner E. Clinical epidemiology. Fundamentals of evidence-based medicine. Translated from English. M.: Media-Sfera, 1998. p. 352 (In Russ.) Fletcher R, Fletcher S, Vagner E. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. Пер. с англ. М.: Медиа-Сфера, 1998. с. 352. ISBN: 5-89084-011-8.
15. Boytsov SA, Shakhnovich RM, Tereshchenko SN, et al. Features of parenteral anticoagulant therapy in patients with myocardial infarction according to the Russian register of acute myocardial infarction — REGION-IM. Kardiologiia. 2022;62(10):3-15. (In Russ.) Бойцов С.А., Шахнович Р.М., Терещенко С.Н. и др.

- Особенности парентеральной антикоагулянтной терапии у больных инфарктом миокарда по данным Российского регистра острого инфаркта миокарда — РЕГИОН-ИМ. Кардиология. 2022;62(10):3-15. doi:10.18087/cardio.2022.10.n2238.
16. Boytsov SA, Drapkina OM, Shlyakhto EV, et al. ESSE-RF study (Epidemiology of cardiovascular diseases and their risk factors in the regions of the Russian Federation). Ten years later. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(5):3007. (In Russ.) Бойцов С.А., Драпкина О.М., Шляхто Е.В. и др. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):3007. doi:10.15829/1728-8800-2021-3007.
17. Pereverzeva KG, Lukyanov MM, Andreenko EYu, et al. Outpatient registry of patients with myocardial infarction (REGATA): prospective follow-up data and outcomes. Kardiologiya. 2022;62(2):12-9. (In Russ.) Переверзева К.Г., Лукьянов М.М., Андреев Е.Ю. и др. Амбулаторный регистр пациентов, перенесших инфаркт миокарда (РЕГАТА): данные проспективного наблюдения и исходы. Кардиология. 2022;62(2):12-9. doi:10.18087/cardio.2022.2.n1712.
18. Lukyanov MM, Andreenko EY, Smirnov AA, et al. Outpatient and polyclinic register of a multidisciplinary medical center (TERRA): general characteristics and first results. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(6):3598. (In Russ.) Лукьянов М.М., Андреев Е.Ю., Смирнов А.А. и др. Амбулаторно-поликлинический регистр многопрофильного медицинского центра (ТЕРРА): общая характеристика и первые результаты. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(6):3598. doi:10.15829/1728-8800-2023-3598.

Эндовенозная лазерная облитерация устья большой подкожной вены и медикаментозное лечение острого восходящего варикотромбофлебита: сопоставление трех подходов к лечению больных

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

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

Цель. У больных с острым варикотромбофлебитом большой подкожной вены и/или ее крупных притоков сопоставить эффективность и безопасность 1,5-мес. лечения фондапаринуксом натрия и эндовенозной лазерной облитерации в области сафено-фemorального соустья в сочетании с краткосрочным использованием антикоагулянта или без антикоагулянтной терапии.

Материал и методы. В проспективное одноцентровое рандомизированное открытое клиническое исследование включено 105 больных с острым варикотромбофлебитом большой подкожной вены и/или ее крупных притоков на расстоянии не <5 см от сафено-фemorального соустья. В группу эндовенозной лазерной облитерации в области сафено-фemorального соустья без использования антикоагулянтов рандомизированы 34 больных, в группу эндовенозной лазерной облитерации в сочетании с 7-сут. введением фондапаринукса натрия — 35, в группе 1,5-мес. лечения фондапаринуксом натрия — 36. Во всех случаях в течение 1,5 мес. использовались компрессионные чулки 2 класса компрессии. Клинические проявления венозного тромбоза и его распространенность по данным компрессионной ультрасонографии оценивались в первые 45±2 сут. от начала лечения.

Результаты. Средний возраст больных ставил 49,1±13,7 лет, преобладали женщины (73,3%). Частота факторов риска возникновения и прогрессирования венозного тромбоза была низкой, предшествующие эпизоды варикотромбофлебита отмечались у 3 (2,9%) больных. Внешние факторы, способные спровоцировать венозный тромбоз, выявлены у 21 (20,0%) больного. Тромбоз локализовался в стволе большой подкожной вены у 97,1% больных, крупные притоки были вовлечены в 25,7% случаев. Медиана расстояния от проксимального участка тромба до сафено-фemorального соустья составляла 45,2 см. Больные, рандомизированные в группу медикаментозного лечения, оказались достоверно старше (средний возраст 49,1±13,7, 45,9±13,3 и 53,8±13,2 лет, соответственно; $p=0,032$), имели немного меньшую выраженность болевого синдрома и отека. У всех больных после эндоваскулярной лазерной облитерации достигнуто стойкое прекращение кровотечения в месте вмешательства. Случаев прогрессирования венозного тромбоза не было. Через 7±2 сут. во всех группах произошло существенное уменьшение доли больных с клиническими проявлениями венозного тромбоза, а также выраженности сохраняющихся клинических проявлений. Через 45±2 сут. клинические проявления отмечались у единичных больных и их выра-

женность была минимальной. Вместе с тем в группе медикаментозного лечения отмечено более частое сохранение отека как через 7±2 сут. (26,5, 20,0 и 47,7%, соответственно; $p=0,036$), так и через 45±2 сут. (0, 2,9 и 16,7%, соответственно; $p=0,01$). Из геморрагических осложнений отмечались только гематомы и кровоподтеки. Гематомы возникали только в группах эндовенозной лазерной облитерации. Во всех случаях тяжесть геморрагических осложнений соответствовала легкой по критериям ISTH и 1 типу по критериям BARC.

Заключение. При амбулаторном лечении больных с низким риском прогрессирования венозного тромбоза и преимущественно дистальной локализацией острого варикотромбофлебита большой подкожной вены и/или ее крупных притоков эндовенозная лазерная облитерация в области соустья в сочетании с 1-нед. лечением антикоагулянтом или отказом от использования антикоагулянтов не уступала по эффективности 1,5-мес. лечению антикоагулянтом и была достаточно безопасной.

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

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

Поступила 21/11-2023

Рецензия получена 08/12-2023

Принята к публикации 13/12-2023



Для цитирования: Капериз К. А., Растатуева А. О., Явелов И. С., Драпкина О. М. Эндовенозная лазерная облитерация устья большой подкожной вены и медикаментозное лечение острого восходящего варикотромбофлебита: сопоставление трех подходов к лечению больных. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(12):3863. doi:10.15829/1728-8800-2023-3863. EDN PPRVMC

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: yavelov@yahoo.com

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

Endovenous laser ablation and drug treatment of acute great saphenous vein ascending thrombophlebitis: comparison of three approaches to the treatment of patients

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

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

Aim. In patients with acute thrombophlebitis of the great saphenous vein and/or large tributaries, compare the effectiveness and safety of 1,5-month fondaparinux sodium therapy and endovenous laser ablation in the area of the saphenofemoral junction in combination with short-term anticoagulation or without anticoagulant therapy.

Material and methods. This prospective, single-center, randomized, open-label clinical trial included 105 patients with acute great saphenous vein thrombophlebitis at a distance of at least 5 cm from the saphenofemoral junction. Thirty-four patients were randomized into the group of endovenous laser ablation in the area of the saphenofemoral junction without the anticoagulant therapy. The group of endovenous laser ablation in combination with 7-day fondaparinux sodium included 35 patients, while the group of 1,5-month treatment with fondaparinux sodium — 36. In all cases, class 2 compression stockings were used for 1,5 months. Clinical manifestations of venous thrombosis and its prevalence according to compression ultrasonography were assessed in the first 45±2 days from the start of treatment.

Results. The mean age of patients was 49,1±13,7 years. There were more women (73,3%). The prevalence of risk factors for the occurrence and progression of venous thrombosis was low. Previous episodes of thrombophlebitis were observed in 3 (2,9%) patients. External factors that could provoke venous thrombosis were identified in 21 (20,0%) patients. Thrombosis was located in the great saphenous vein in 97,1% of patients, while large tributaries were involved in 25,7% of cases. The median distance from the proximal thrombus to the saphenofemoral junction was 45,2 cm. Patients randomized to the pharmacotherapy group were significantly older (mean age 49,1±13,7, 45,9±13,3 and 53,8±13,2 years, respectively; $p=0,032$), had slightly less pain and swelling. In all patients, after endovascular laser obliteration, a stable flow cessation at the intervention site was achieved. There were no cases of progression of venous thrombosis. After 7±2 days, in all groups there was a significant decrease in the proportion of patients with clinical manifestations of venous thrombosis, as well as the severity of persistent clinical manifestations. After 45±2 days, clinical manifestations were observed in a few patients and their severity was minimal. However, in the drug treatment group, a more frequent persistence of edema was noted both after 7±2 days (26,5, 20,0 and 47,7%, respectively;

$p=0,036$) and after 45±2 days, (0, 2,9 and 16,7%, respectively; $p=0,01$). Hematomas and bruises were exclusive hemorrhagic complications. Hematomas were revealed in groups with endovenous laser ablation only. All hemorrhagic complication were minor according to World Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH) and type 1 according to Academic Research Consortium (BARC) classifications.

Conclusion. In outpatients with low risk of recurrence and mainly distal localization of acute thrombophlebitis of the great saphenous vein and/or large inflows, endovenous laser ablation close to saphenous vein junction without anticoagulation or with 7 days of anticoagulation and medical treatment with 1,5-month anticoagulation had comparable efficacy and invasive treatment was sufficiently safe.

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

Relationships and Activities. The work was carried out within the State assignment "Selection of the optimal method for treating acute ascending thrombophlebitis of varicose lower extremities veins: comparison of the outcomes of endovenous laser ablation of the great saphenous vein and conservative therapy", UDC 61:577.1, registration № 121021100116-2.

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

*Corresponding author: yavelov@yahoo.com

Received: 21/11-2023

Revision Received: 08/12-2023

Accepted: 13/12-2023

For citation: Kaperiz K. A., Rastatueva A. O., Yavelov I. S., Drapkina O. M. Endovenous laser ablation and drug treatment of acute great saphenous vein ascending thrombophlebitis: comparison of three approaches to the treatment of patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(12):3863. doi:10.15829/1728-8800-2023-3863. EDN PPRVMC

ТЭЛА — тромбоз легочных артерий, ТЭО — тромбозы нижних конечностей, ФП — факторы риска, BARC — Bleeding Academic Research Consortium, CALISTO — Comparison of Arixtra in Lower Superficial Vein Thrombosis with Placebo, COVID-19 — COVID-19 — COVID-19 (коронавирусная инфекция 2019г), ISTH — International Society on Thrombosis and Haemostasis, SURPRISE — Superficial Phlebitis Treated for Forty-five Days With Rivaroxaban Versus Fondaparinux.

Введение

Основой лечения тромбоза поверхностных вен нижних конечностей является 1,5-мес. использование антикоагулянтов [1-11]. Такой подход рекомендуют предпочесть при тромбозе магистральной подкожной вены с умеренным риском перехода на глубокие вены — с локализацией проксимальной границы тромба не слишком близко к соустью и отсутствием тромбоза надфасциального сегмента перфорантной вены до уровня фасции [2, 7]. При

этом из-за лучшей изученности препаратом выбора считается фондапаринукс натрия (далее — фондапаринукс), который следует вводить подкожно в дозе 2,5 мг 1 раз/сут. [8]. Вместе с тем длительное лечение антикоагулянтами сопряжено с повышенным риском кровотечений и не всегда возможно из-за наличия противопоказаний. В последние годы накоплен положительный опыт малоинвазивного лечения варикотромбофлебита с использованием эндоваскулярных способов разобщения

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

- Стандартный подход к лечению тромбоза поверхностных вен нижних конечностей с умеренным риском перехода на глубокие вены — как минимум 1,5-мес. парентеральное введение антикоагулянтов.

Что добавляют результаты исследования?

- При амбулаторном лечении больных с низким риском прогрессирования венозного тромбоза и преимущественно дистальной локализацией острого восходящего варикотромбофлебита большой подкожной вены и/или ее крупных притоков эндовенозная лазерная облитерация в области соустья в сочетании с 1-нед. лечением фондапаринуксом натрия или отказом от использования антикоагулянтов не уступает по эффективности 1,5-мес. лечению фондапаринуксом натрия и достаточно безопасна.

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

- The standard approach to the treatment of lower limb superficial vein thrombosis with a moderate risk of progression to deep veins is at least 1,5 months of parenteral anticoagulants.

What might this study add?

- In outpatients with low risk of recurrence and mainly distal localization of acute thrombophlebitis of the great saphenous vein and/or large inflows, endovenous laser ablation close to saphenous vein junction without anticoagulation or with 7 days of anticoagulation and medical treatment with 1,5-month anticoagulation had comparable efficacy and invasive treatment was sufficiently safe.

поверхностной и глубокой венозной систем на уровне соустья [12-14]. При этом очевидно, что такой подход не способен повлиять на возможность перехода тромбоза на глубокие вены через перфорантные вены, нарастание тромбоза с усилением клинической симптоматики и может стать причиной тромбоза культи вены в области соустья, иногда остающейся после инвазивного вмешательства. Соответственно, его эффективность у разных категорий больных нуждается в уточнении. Кроме того, остается невыясненным, нужно ли после выполнения подобных вмешательств использовать антикоагулянты, а если да — то в течение какого срока (эмпирически на практике применяют антикоагулянты в первую неделю после процедуры, однако есть наблюдения, указывающие на возможность отказа от антикоагулянтной терапии).

Эти неясности стали основой для проведения рандомизированного клинического исследования по сопоставлению стандартного медикаментозного лечения острого восходящего варикотромбофлебита большой подкожной вены и подходов, основанных на эндовенозной лазерной облитерации в области сафено-фemorального соустья в сочетании с краткосрочным лечением антикоагулянтами или отказом от антикоагулянтной терапии [15].

Материал и методы

Ход исследования. Проспективное одноцентровое рандомизированное открытое клиническое исследование выполнено на базе ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России. Больные включались с сентября 2021 по август 2023гг.

Проведение клинического испытания одобрено Этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России. Включение больных осуществлялось после подписания информированного согласия. Обследование и лечение проводились амбулаторно.

Рандомизация осуществлялась после дообследования в день постановки диагноза или на следующий день. Для рандомизации использовался генератор случайных чисел, с использованием блоков по 6. Лечение начиналось в день рандомизации.

Больные были распределены на 3 группы.

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

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

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

Критерии включения и невключения в исследование представлены в таблице 1.

Методы обследования. Во время скрининга оценивались данные анамнеза и клиническая симптоматика.

Наличие и выраженность болевого синдрома, гиперемии и отека оценивались в день рандомизации, на следующий день (в группах 1 и 2), на 7 ± 2 и 45 ± 2 сут. после рандомизации. Выраженность болевого синдрома характеризовалась больным с использованием 10-балльной цифровой рейтинговой и 10-сантиметровой визуальной

Критерии включения и невключения в исследование

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

Примечание: АД — артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, НПВС — нестероидное противовоспалительное средство, ФК — функциональный класс, ТЭЛА — тромбоэмболия легочных артерий.

аналоговой шкал. Выраженность гиперемии и отека оценивались врачом с использованием 10-балльной цифровой рейтинговой шкалы.

Компрессионная ультрасонография вен нижних конечностей выполнялась по стандартному протоколу с обязательной оценкой глубоких вен нижних конечностей в день рандомизации, на следующий день (в группах 1 и 2), на 7 ± 2 и 45 ± 2 дни после рандомизации. При внезапном утяжелении клинической симптоматики и/или

подозрении на распространение венозного тромбоза было предусмотрено внеплановое исследование.

Лабораторные методы обследования. На этапе скрининга выполнялись общий (клинический) развернутый анализ крови, общий анализ мочи, оценивались активность аспарагиновой и аланиновой аминотрансфераз, концентрация общего билирубина, креатинина и глюкозы в крови.

Уровень гемоглобина и гематокрит контролировались на 7 ± 2 сут. после рандомизации у всех больных и на

Таблица 2

Характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Все больные	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
Число больных	105	34	35	36	
Возраст (лет)	49,1±13,7 (от 18 до 78)	47,3±13,6	45,9±13,3	53,8±13,2	0,032
Мужской пол, n (%)	28 (26,7)	9 (26,5)	8 (22,9)	11 (30,6)	0,76
Данные анамнеза и ФР					
Артериальная гипертензия, n (%)	20 (19,0)	7 (20,6)	3 (8,6)	10 (27,8)	0,11
Сахарный диабет 1 типа, n (%)	0	0	0	0	
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	2 (1,9)	2 (5,9)	0	0	
ИМТ (кг/м ²)	25,2±3,5	25,2±3,5	24,5±3,4	25,9±3,5	0,24
ИМТ ≥30 кг/м ² , n (%)	6 (5,7)	3 (8,8)	1 (2,9)	2 (5,6)	0,57
Окружность талии (см)	74,3±7,8	73,9±8,0	73,1±7,6	75,9±7,8	0,29
Курение, n (%)	14 (13,3)	5 (14,7)	4 (11,4)	5 (13,9)	0,92
Стенокардия, n (%)	1 (1,0)	1 (2,9)	0	0	
Инфаркт миокарда, n (%)	1 (1,0)	0	1 (2,9) ¹	0	
Реваскуляризация миокарда, n (%)	1 (1,0)	0	1 (2,9) ¹	0	
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	1 (1,0)	1 (2,9)	0	0	
Нарушения ритма сердца, n (%)	5 (4,8) ²	2 (5,9)	2 (5,7)	1 (2,8)	0,79
Инсульт/транзиторная ишемическая атака, n (%)	0	0	0	0	
Периферический атеросклероз, n (%)	7 (6,7)	2 (5,9)	2 (5,7)	3 (8,3)	0,88
Заболевания легких, n (%)	0	0	0	0	
Аутоиммунные заболевания, n (%)	1 (1,0) ³	0	0	1 (2,8)	
Злокачественные новообразования, n (%)	1 (1,0) ⁴	0	1 (2,9)	0	
Известная тромбофилия, n (%)	0	0	0	0	
Перенесенный COVID-19, n (%)	4 (3,8) ⁵	2 (5,9)	0	2 (5,6)	0,35
Венозные тромбозы, n (%)	3 (2,9)	1 (2,9) ⁶	0	2 (5,6) ⁷	0,37
ТЭЛА, n (%)	0	0	0	0	
Потенциальные источники кровотечений, n (%)	2 (1,9) ⁸	1 (2,9)	0	1 (2,8)	0,60
Кровотечения, n (%)	0	0	0	0	
Медикаментозное лечение до рандомизации, n (%)	21 (20,0) ⁹	5 (14,7)	3 (8,6)	13 (36,1)	0,01
Характеристика текущего эпизода варикотромбофлебита					
Длительность (сут.)	6,0 (4,0-8,0)	5,0 (4,0-8,0)	6,0 (4,0-9,0)	5,0 (4,0-7,0)	0,60
Провоцирующие факторы, n (%)	21 (20,0) ¹⁰	5 (14,7)	8 (22,9)	8 (22,2)	0,64
Распространенность тромбоза:					
— ствол большой подкожной вены, n (%)	102 (97,1)	34 (100,0)	34 (97,1)	34 (94,4)	0,38
— крупные притоки большой подкожной вены, n (%)	27 (25,7)	10 (29,4)	10 (28,6)	7 (19,4)	0,57
Расстояние от проксимального участка тромба до сафено-феморального соустья (см)	45,2 (36,0-54,0)	45,6 (37,5-52,5)	42,1 (34,0-50,0)	46,9 (32,3-59,5)	0,57
Протяженность тромба, измеренная курвиметром (см)	11,5 (8,0-16,0)	11,5 (8,4-15,5)	13,0 (8,0-17,0)	11,3 (7,1-16,0)	0,69

Примечание: для дискретных показателей представлены число больных, в скобках — доля от общего числа больных в группе; для непрерывных величин представлены среднее и стандартное отклонение при нормальном распределении или медиана и интерквартильный размах. ИМТ — индекс массы тела, ТЭЛА — тромбоэмболия легочных артерий, ФР — факторы риска, COVID-19 — COrona VIrus Disease 2019 (коронавирусная инфекция 2019г).

¹ — События у одного больного (3 инфаркта миокарда, последний в 2012г с коронарным стентированием). ² — Фибрилляция предсердий у 4 больных, желудочковая экстрасистолия у одного. ³ — Очаговая склеродермия, ремиссия. ⁴ — Злокачественное новообразование молочной железы, мастэктомия в 2017г, курсы химиотерапии; в настоящее время расценивается как ремиссия. ⁵ — Легкое течение, лечились амбулаторно. ⁶ — Варикотромбофлебит. ⁷ — Повторные варикотромбофлебиты на обеих нижних конечностях. ⁸ — Геморрой. ⁹ — В основном ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецептора ангиотензина и/или β-адреноблокаторы. ¹⁰ — Ушиб голени у 15 больных, тяжелая физическая нагрузка у 4, длительный авиаперелет у 1, недавно перенесенный COVID-19 у 1.

45 сут. в группе 3. Общий анализ мочи повторно оценивался на 7±2 сут. после рандомизации в группах 2 и 3 и на 45±2 сут. в группе 3.

Конечные точки. Оценка конечных точек и осложнений осуществлялась на 7±2 и 45±2 сут. после рандомизации.

В качестве конечной точки, характеризующей эффективность, рассматривалась сумма случаев тромбоза глубоких вен нижних конечностей, тромбоэмболии легочных артерий (ТЭЛА) с симптомами нарастания тромбоза поверхностных вен, рецидива тромбоза поверхностных вен или вовлечения в тромбоз надфасциального сег-

Таблица 3

Клинические проявления варикотромбофлебита

Показатель	Все больные	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
При включении в исследование					
Болевой синдром, n (%)	104 (99,0)	34 (100,0)	34 (97,1)	36 (100,0)	0,36
– выраженность боли по 10-балльной шкале*	5,0 (4,0–7,0)	6,0 (4,8–8,0)	6,0 (4,8–7,0)	4,0 (2,2–5,0)	<0,001
– выраженность боли по шкале ВАШ (см)*	5,0 (4,0–6,9)	6,0 (4,5–8,0)	6,0 (4,4–7,0)	3,9 (2,5–5,0)	<0,001
Гиперемия, n (%)	103 (98,1)	34 (100,0)	34 (97,1)	35 (92,7)	0,61
– выраженность гиперемии по 10-балльной шкале*	4,0 (3,0–6,0)	4,5 (3,8–6,0)	4,5 (3,8–6,0)	4,0 (3,0–4,0)	0,03
Отек, n (%)	102 (97,1)	33 (97,1)	34 (97,1)	35 (92,7)	0,99
– выраженность отека по 10-балльной шкале*	4,0 (3,0–5,0)	4,0 (3,0–5,0)	4,0 (3,0–5,3)	3,0 (3,0–4,0)	0,013
Через 7±2 сут.					
Болевой синдром, n (%)	56 (53,3) ¹	17 (50,0) ¹	17 (48,6) ¹	22 (61,1) ¹	0,51
– выраженность боли по 10-балльной шкале*	2,0 (1,0–2,0) ¹	2,0 (1,5–3,0)	2,0 (1,0–2,0) ¹	1,0 (1,0–1,3) ¹	0,001
– выраженность боли по шкале ВАШ (см)*	1,4 (1,0–2,0) ¹	2,0 (1,4–3,0) ¹	2,0 (1,0–2,0) ¹	1,0 (0,7–1,2) ¹	0,002
Гиперемия, n (%)	5 (4,8) ¹	2 (5,9) ¹	1 (2,9) ¹	2 (5,6) ¹	0,81
– выраженность гиперемии по 10-балльной шкале*	3,0 (2,0–3,0) ¹	3,0 (2,0–3,0) ¹	3,0 (2,0–5,0) ¹	2,0 (2,0–3,0) ¹	0,08
Отек, n (%)	33 (31,4) ¹	9 (26,5) ¹	7 (20,0) ¹	17 (47,2) ¹	0,036
– выраженность отека по 10-балльной шкале*	2,0 (2,0–3,0) ¹	2,0 (1,8–3,0) ¹	2,0 (2,0–3,0) ¹	2,0 (2,0–2,0) ¹	0,42
Через 45±2 сут.					
Болевой синдром	10 (9,5%) ²	4 (11,8%) ²	5 (14,3%) ²	1 (2,8%) ²	0,22
– выраженность боли по 10-балльной шкале*	1,0 (1,0–1,0) ⁵	1,0 (1,0–1,8) ⁶	1,0 (1,0–1,0) ⁶	1,0	0,47
– выраженность боли по шкале ВАШ (см)*	1,0 (1,0–1,0) ⁵	1,0 (1,0–1,8) ⁶	1,0 (1,0–1,0) ⁶	1,0	0,47
Гиперемия	05	06	06	06	
Отек, n (%)	7 (6,7) ²	0	1 (2,9) ³	6 (16,7) ⁴	0,01
– выраженность отека по 10-балльной шкале*	1,0 (1,0–2,0) ⁶		1,0	1,0 (1,0–2,0)	0,42

Примечание: * — у больных с наличием боли, гиперемии или отека; ¹ — $p < 0,001$ в сравнении с исходным; ² — $p < 0,001$ в сравнении с днем 7±2; ³ — $p = 0,03$ в сравнении с днем 7±2; ⁴ — $p = 0,001$ в сравнении с днем 7±2; ⁵ — $p = 0,01$ в сравнении с днем 7±2; ⁶ — $p < 0,05$ в сравнении с днем 7±2. ВАШ — визуальная аналоговая шкала.

мента перфорантной вены до уровня фасции до 45 сут. после рандомизации.

Нарастание тромбоза поверхностных вен констатировали при увеличении размера тромба как минимум на 2 см. Рецидив тромбоза констатировали при выявлении тромба в другой поверхностной вене, не связанного с увеличением исходного тромба, или при выявлении нового тромба в той же вене, отграниченного от исходного участком вены без признаков тромбоза длиной как минимум 10 см. ТЭЛА диагностировали при наличии объективного подтверждения при компьютерной томографии с контрастированием легочных артерий, легочной ангиографии или на аутопсии. Это обследование было предусмотрено при возникновении клинического подозрения на наличие ТЭЛА.

Оценивалась также динамика выраженности клинических проявлений варикотромбофлебита (болевого синдрома, гиперемия, отек).

В качестве конечной точки, характеризующей безопасность, учитывались кровотечения, тяжесть которых классифицировалась по критериям Международного общества по тромбозу и гемостазу (International Society on Thrombosis and Haemostasis — ISTH) и Академического исследовательского консорциума (Bleeding Academic Research Consortium — BARC) [16–18]. Учитывались инфекционные осложнения в месте инвазивного вмешательства, а также все другие осложнения и побочные реакции.

Статистические методы. Для дискретных величин представлены частоты встречаемости, для непрерыв-

ных величин с нормальным распределением — средние значения и стандартное отклонение, для непрерывных величин с распределением, отличным от нормального, — медианы и интерквартильный размах. Для определения нормальности распределения непрерывных переменных использовали тест Шапиро-Уилка, визуальную оценку и оценку асимметрии распределения. Дискретные величины в группах сопоставлялись с помощью критерия χ^2 . Сравнение 3-х групп по непрерывным показателям с нормальным распределением осуществлялось с помощью одномерного дисперсионного анализа ANOVA. В случаях, когда распределение отличалось от нормального, использовался непараметрический ранговый критерий Краскела-Уоллиса. Для оценки динамики дихотомических переменных использовался критерий МакНемара, для оценки динамики непрерывных величин — ранговый критерий Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего $p < 0,05$.

Результаты

В исследование были рандомизированы 105 человек, из них 34 в группу 1, 35 в группу 2 и 36 в группу 3. Их общая и сравнительная характеристика представлена в таблице 2. В исследование были включены больные в возрасте от 18 до 78 лет (в среднем $49,1 \pm 13,7$), преобладали пациенты женского

Таблица 4

Геморрагические осложнения					
Показатель	Все больные	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
На следующий день после рандомизации					
Кровотечение, n (%)		0	0	не оценивалось	
Гематома, n (%)		8 (23,5)	6 (17,1)	не оценивалось	0,92
Кровоподтек, n (%)		14 (41,2)	13 (37,1)	не оценивалось	0,72
Через 7±2 сут. после рандомизации					
Кровотечение, n (%)	0	0	0	0	
Гематома, n (%)	11 (10,5)	4 (11,8)	7 (20,0)	0	0,54
Кровоподтек, n (%)	11 (10,5)	6 (17,6)	4 (11,4)	1 (2,8)	0,12
Через 45±2 сут. после рандомизации					
Кровотечение, n (%)	0	0	0	0	
Гематома, n (%)	1 (1,0)	0	1 (2,9)	0	
Кровоподтек, n (%)	0	0	0	0	

пола (73,3%). Хронические заболевания и факторы риска возникновения венозных тромбоэмболических осложнений отмечались редко. Предшествующие эпизоды варикотромбофлебита отмечались в 3 (2,9%) случаях, причем у 2 больных из группы 3 отмечались повторные эпизоды на обеих нижних конечностях. Внешние факторы, способные спровоцировать венозный тромбоз, выявлены у 21 (20,0%) больного.

Медиана длительности клинических проявлений варикотромбофлебита составляла 6 сут. До включения в исследование для лечения больные антикоагулянты не использовали, в 1 случае отмечен прием ацетилсалициловой кислоты (отменена при включении в исследование). Тромбоз локализовался в стволе большой подкожной вены у 97,1% больных, крупные притоки были вовлечены в 25,7% случаев. Медиана расстояния от проксимального участка тромба до сафено-фemorального соустья составляла 45,2 см.

При сопоставлении групп оказалось, что больные, рандомизированные в группу 3, были достоверно старше, и им чаще проводили медикаментозное лечение (в основном ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента/блокаторами рецептора ангиотензина и/или β-адреноблокаторами). У всех больных после эндоваскулярной лазерной облитерации достигнуто стойкое прекращение кровотока в месте вмешательства. Случаев нарастания тромбоза поверхностных вен, рецидива тромбоза поверхностных вен, вовлечения в тромбоз надфасциального сегмента перфорантной вены до уровня фасции, перехода тромбоза на глубокую венозную систему, а также тромбоэмболии легочный артерий не отмечено.

Данные о динамике клинических проявлений варикотромбофлебита представлены в таблице 3.

Исходно болевой синдром, отек и гиперемия отмечались почти у всех больных. Медиана выра-

женности боли составляла 5 баллов из 10, гиперемии и отека — 4 балла из 10. При этом выраженность болевого синдрома и отека была немного меньше у больных, рандомизированных в группу 3. Через 7±2 сут. во всех группах существенно снизилась доля больных с сохраняющейся клинической симптоматикой, а также уменьшилась выраженность клинических проявлений, оцениваемая по шкалам. При этом в группе 3 в 2 раза достоверно чаще сохранялся отек при несколько меньшей выраженности болевого синдрома. Через 45±2 сут. отмечалось дальнейшее уменьшение частоты болевого синдрома, который сохранялся у 10 (9,5%) больных; при этом его выраженность была минимальной. Статистически значимых различий по частоте болевого синдрома между группами не было, хотя в числовом выражении он отмечался в 5 раз реже в группе 3 (сохранялся только у 1 больного). Гиперемии в эти сроки после начала лечения отмечено не было. Доля больных с отеком также существенно уменьшилась во всех группах. Отек минимальной выраженности сохранялся только у 7 больных, причем 6 из них были из группы 3 (p=0,01).

Осложнения. Данные о частоте геморрагических осложнений представлены в таблице 4. Единственными геморрагическими осложнениями были гематомы и кровоподтеки, которые отмечались в группах 1 и 2 на следующий день после инвазивного вмешательства. В группе 3 гематом не было, у 1 больного на визите 7±2 сут. отмечен кровоподтек в месте подкожной инъекции фондапаринукса. Через 7±2 сут. гематомы отмечены у 11 (10,5%) больных, кровоподтеки — у 11 (10,5%). Максимальный размер гематомы составлял 2×2 см, у части больных отмечалась болезненность при пальпации. Через 45±2 сут. кровоподтеков не было, гематома сохранялась у 1 больного в группе 2. При этом она уменьшилась в размерах с 2×2 см до 0,5×0,5 см, и стала безболезненной. Статистически значимых

Таблица 5

ФР венозных ТЭО в рандомизированных исследованиях лечения тромбоза поверхностных вен

Фактор	Исследование CALISTO [8]	Исследование SURPRISE [10]	Настоящее исследование
Число больных, n	3002	472	105
Возраст (лет)	57,1±13,3 в группе фондапаринукса 56,9±13,6 в группе плацебо	61 (50-73)	49,1±13,7 47,0 (39-59)
Мужской пол, %	36,1	36,9	26,7
ИМТ (кг/м ²)	29,2±5,2 в группе фондапаринукса 29,0±5,4 в группе плацебо	29,0 (25,8-33,4)	25,2±3,5 25,4 (22,7-26,8)
ИМТ ≥30 кг/м ² , %	36,9	нет данных	5,7
ИБС, ишемический инсульт или периферический атеросклероз в анамнезе, %	4,6	нет данных	8,6
Сердечная или дыхательная недостаточность, %	5,5	нет данных	1,0
Аутоиммунные заболевания, %	0,8	1,5	1,0
Злокачественные новообразования в анамнезе, %	2,0	9,5	1,0
Известная тромбофилия, %	1,2	нет данных	0
Варикозные вены, %	88,6	69,9	100
Венозные тромбозы/ТЭЛА в анамнезе, %	18,8	48,5	2,9

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ТЭЛА — тромбоэмболия легочных артерий, ТЭО — тромбозы поверхностных вен, ФР — факторы риска, CALISTO — Comparison of Arixtra in Lower Superficial Vein Thrombosis with Placebo, SURPRISE — Superficial Phlebitis Treated for Forty-five Days With Rivaroxaban Versus Fondaparinux.

различий по частоте возникновения гематом и кровоизлияний между группами не было.

Во всех случаях геморрагические осложнения не приводили к ухудшению клинического состояния, не требовали дополнительного обследования, лечения, более частого наблюдения или изменений в проводимой терапии. Их тяжесть соответствовала легкой по критериям ISTH и 1 типу по критериям BARC. Очевидно, их следует расценивать как клинически незначимые. Инфекционных и других осложнений и побочных эффектов не было.

Обсуждение

В настоящем исследовании за 45±2 сут. не было ни одного эпизода прогрессирования венозного тромбоза, даже в случаях, когда лечение ограничивалось разобщением поверхностной и глубокой венозной систем в области сафено-фemorальной соустья. Этот результат сильно контрастирует с данными ранее проведенных рандомизированных клинических исследований медикаментозного лечения тромбоза поверхностных вен. Так, в исследовании CALISTO (Comparison of Arixtra in Lower Superficial Vein Thrombosis with Placebo) сумма случаев смерти, тромбоза глубоких вен или ТЭЛА с симптомами, распространения тромбоза к соустью с симптомами или рецидива тромбоза поверхностных вен с симптомами до 47 сут. при лечении фондапаринуксом составляла 0,9%, в группе плацебо — 5,9% [8]. В исследовании SURPRISE (Superficial Phlebitis Treated for Forty-five Days With Rivaroxaban Versus

Fondaparinux) во время 1,5-мес. лечения фондапаринуксом или ривароксабаном сумма указанных выше неблагоприятных исходов составила 2 и 3%, соответственно [10]. Представляется, что основная причина различий заключается в несоответствии контингентов изученных больных (таблица 5). Так, больные, включенные в исследования CALISTO и SURPRISE, были заметно старше, чаще имели ожирение и венозные тромбозы/тромбозы (ТЭО) в анамнезе. Среди них были случаи тромбоза неварикозных поверхностных вен, что по некоторым данным является фактором риска (ФР) рецидива [19]. В исследовании SURPRISE на каждого больного приходилось в среднем по одному дополнительному ФР венозных ТЭО.

Многие ФР рецидива венозных тромбозов относились к критериям не включения в настоящее исследование. Это было связано со стремлением избежать слишком высокой частоты прогрессирования тромбоза в группах малоинвазивного лечения с сокращенной длительностью использования антикоагулянта и, особенно, при полном отказе от антикоагулянтов. В итоге изучение проводилось преимущественно на больных с низким риском прогрессирования тромбоза. Вместе с тем в несравнимых исследованиях Казаренко А. Г. и др.¹

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

и Кургиняна Х. М. и др. [14] также не было случаев прогрессирования венозного тромбоза после эндовенозной лазерной облитерации в области соустья у больных с острым варикотромбофлебитом ствола большой или малой подкожных вен, получавших антикоагулянты в течение 7 сут. после процедуры. К сожалению, опубликованные данные не позволяют сопоставить контингенты больных, изученных в этих исследованиях, по ФР венозных ТЭО.

В настоящем исследовании симптоматическое улучшение (уменьшение выраженности и исчезновение болевого синдрома, гиперемии и отека) происходило во всех группах больных, в т.ч. при выполнении эндовенозной лазерной облитерации в области соустья без использования антикоагулянтов. При этом в группе 1,5-мес. медикаментозного лечения выраженность болевого синдрома и отека до начала лечения была немного меньше, а через 7 ± 2 и 45 ± 2 сут. отмечено более частое сохранение отека. Очевидно, что исходный дисбаланс между группами по некоторым признакам в сравнительно небольших клинических исследованиях — возможное событие, несмотря на рандомизацию. С чем была связана вторая особенность, не ясно. Среди возможных причин — влияние неучтенного дисбаланса между группами (например, особенностей имеющегося тромбоза), а также особенности влияния малоинвазивного лечения на клиническое течение варикотромбофлебита. С практической точки зрения важно, что клинические проявления, сохранявшиеся у отдельных больных до 45 ± 2 сут., по выраженности были минимальными.

Отсутствие прогрессирования тромбоза при варикотромбофлебите в стволе большой подкожной вены и/или ее крупных притоках достаточно далеко от соустья даже при отказе от лечения антикоагулянтами может поставить под вопрос целесообразность разобщения поверхностной и глубокой венозной систем на уровне сафено-феморального соустья у больных с низким риском рецидива. В то же время, выраженное симптоматическое улучшение в группе малоинвазивного вмешательства без антикоагулянтов, сопоставимое с группой медикаментозного лечения, наводит на мысль о самостоятельном влиянии разобщения поверхностной и глубокой венозной систем на уровне соустья на клиническое течение восходящего варикотромбофлебита или незначительном воздействии невысоких доз антикоагулянтов на клинические проявления варикотромбофлебита. Очевидно, эти гипотезы нуждаются в проверке.

Возникновение гематом и кровоподтеков после эндовенозной лазерной облитерации большой подкожной вены — ожидаемое событие. Важно, что по их частоте и тяжести группы с 7-сут. использованием антикоагулянта и полным отказом от анти-

коагулянтной терапии не различались. Небольшая тяжесть геморрагических осложнений и отсутствие инфекционных осложнений свидетельствуют о возможности амбулаторного лечения острого восходящего варикотромбофлебита большой подкожной вены при локализации тромба не слишком близко к сафено-феморальному соустью (в данном исследовании — не ближе 5 см). Вместе с тем следует учитывать, что изучение проводилось среди больных с невысоким риском возникновения кровотечений.

Ограничения исследования. Полученные результаты нельзя распространять на категории больных с более высоким риском прогрессирования варикотромбофлебита и кровотечений. Эффективность и безопасность изученных малоинвазивных подходов при более высоком риске прогрессирования венозного тромбоза требует отдельного изучения.

Исходно больные в группе медикаментозного лечения были старше, возможно имели более выраженную соматическую патологию (по крайней мере, у них чаще использовались ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецептора ангиотензина и/или β -адреноблокаторы), немного отличались по исходной выраженности болевого синдрома и отеков. Не исключено, что эти особенности могли повлиять на динамику клинических проявлений варикотромбофлебита и результаты ее сопоставления с подвергшимися малоинвазивному вмешательству.

Заключение

При амбулаторном лечении больных с низким риском прогрессирования венозного тромбоза и преимущественно дистальной локализацией острого восходящего варикотромбофлебита большой подкожной вены и/или ее крупных притоков эндовенозная лазерная облитерация в области соустья в сочетании с 1-нед. лечением антикоагулянтом или отказом от использования антикоагулянтов не уступала по эффективности 1,5-мес. лечению антикоагулянтом и была достаточно безопасной. Все это свидетельствует в пользу применимости изученных подходов к малоинвазивному лечению острого восходящего варикотромбофлебита в амбулаторных условиях у больных с низким риском прогрессирования венозного тромбоза.

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

Литература/References

1. Bokeriya LA, Zatevahn II, Kiriyeenko AI, et al. Russian clinical guidelines on the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications. *Phlebology*. 2015;9(4-2):1-52. (In Russ.) Бокерия Л. А., Затевахин И. И., Кириенко А. И. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). *Флебология*. 2015;9(4-2):1-52.
2. Stoyko YuM, Kirienko AI, Ilyuhin EA, et al. Diagnosis and treatment of superficial limb vein thrombophlebitis. Recommendations of the Association of Phlebologists of Russia. *Phlebology*. 2019;13(2):78-97. (In Russ.) Стойко Ю. М., Кириенко А. И., Илюхин Е. А. и др. Диагностика и лечение тромбофлебита поверхностных вен конечностей. Рекомендации Ассоциации флебологов России. *Флебология*. 2019;13(2):78-97. doi:10.17116/flebo20191302178.
3. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv*. 2020;4:4693-738. doi:10.1182/bloodadvances.2020001830.
4. Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2021;160:e545-608. doi:10.1016/j.chest.2021.07.056.
5. Mazzolai L, Ageno W, Alatri A, et al. Second consensus document on diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: updated document elaborated by the ESC Working Group on aorta and peripheral vascular diseases and the ESC Working Group on pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;29:1248-63. doi:10.1093/eurjpc/zwab088.
6. Kakkos SK, Manjit G, Baekgaard N, et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2021;61:9-82. doi:10.1016/j.ejvs.2020.09.023.
7. Twine CP, Kakkos SK, Aboyans V, et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2023 Clinical Practice Guidelines on Anti-thrombotic Therapy for Vascular Diseases. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2023;65:627-89. doi:10.1016/j.ejvs.2023.03.042.
8. Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, et al. Fondaparinux for the Treatment of Superficial-Vein Thrombosis in the Legs. *N Engl J Med*. 2010;363:1222-32. doi:10.1056/NEJMoa0912072.
9. Cosmi B, Filippini M, Tonti D, et al. A randomized double-blind study of low-molecular-weight heparin (parnaparin) for superficial vein thrombosis: STEFLUX (Superficial ThromboEmbolism and Fluxum). *J Thromb Haemost*. 2012;10:1026-35. doi:10.1111/j.1538-7836.2012.04727.x.
10. Beyer-Westendorf J, Schellong SM, Gerlach H, et al. Prevention of thromboembolic complications in patients with superficial-vein thrombosis given rivaroxaban or fondaparinux: the open-label, randomised, non-inferiority SURPRISE phase 3b trial. *Lancet Haematol*. 2017;4:E105-13. doi:10.1016/S2352-3026(17)30014-5.
11. Duffett L, Kearon C, Rodger M, et al. Treatment of Superficial Vein Thrombosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thromb Haemost*. 2019;119:479-89. doi:10.1055/s-0039-1677793.
12. Enzler M, Russell D, Schimmelpfennig J. Thermal ablation in the management of superficial thrombophlebitis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2012;43:726-28. doi:10.1016/j.ejvs.2012.02.012.
13. Gradman WS. Endovenous saphenous vein ablation in patients with acute isolated superficial-vein thrombosis. *Phlebology*. 2015;30:204-9. doi:10.1177/0268355513514047.
14. Kurginyan HM, Raskin VV. Endovascular treatment of acute lower limb venous thrombophlebitis in patients with varicose veins. *Surgery. Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya*. 2019;(10):50-54. (In Russ.) Кургинян Х. М., Раскин В. В. Эндоваскулярное лечение острого тромбофлебита вен нижних конечностей у пациентов с варикозной болезнью. *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*. 2019;(10):50-54. doi:10.17116/hirurgia201910150.
15. Kaperiz KA, Rastatueva AO, Yavelov IS, et al. Comparison of endovenous laser ablation and conservative treatment in acute thrombophlebitis of the varicose great saphenous vein: rationale, design and first results of clinical trial. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(12):3461. (In Russ.) Канериз К. А., Растатуева А. О., Явелов И. С., Драпкина О. М. Сопоставление эндовенозной лазерной облитерации устья большой подкожной вены и медикаментозного лечения острого восходящего варикотромбофлебита: основания для изучения, замысел и первые результаты клинического исследования. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(12):3461. doi:10.15829/1728-8800-2022-3461.
16. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2005;3:692-4. doi:10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x.
17. Schulman S, Angerås U, Bergqvist D, et al. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2010;8:202-4. doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03678.x.
18. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials. A Consensus Report From the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123:2736-47. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449.
19. Cosmi B, Filippini M, Campana F, et al. Risk factors for recurrent events in subjects with superficial vein thrombosis in the randomized clinical trial SteFlux (Superficial Thromboembolism Fluxum). *Thromb Res*. 2014;133(2):196-202. doi:10.1016/j.thromres.2013.12.005.

Выраженность и продолжительность иммунного ответа у лиц разных возрастных категорий после ревакцинации против вируса SARS-CoV-2

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

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

В статье обсуждаются вопросы эффективности и безопасности применения гомологичных и гетерологичных схем ревакцинации против вируса SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus-2) у лиц разных возрастных групп.

Цель. Изучение выраженности и продолжительности иммунного ответа у лиц разных возрастных групп после ревакцинации против вируса SARS-CoV-2.

Материал и методы. Исследование выполнено в рамках проспективного регистра САТУРН (Сравнительная оценка реактогенности и иммуногенности гетерологичных схем вакцинации против COVID-19), 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. В группу I (n=106) вошли лица, получившие гомологичную схему ревакцинации препаратом Гам-КОВИД-Вак, в группу II (n=54) — с гетерологичной схемой препаратами Гам-КОВИД-Вак и КовиВак, в группу III (n=40) — получившие гомологичную схему ревакцинации препаратом КовиВак. Кроме того, все участники исследования были разделены на две возрастные категории: 60 лет и старше (n=33) и моложе 60 лет, (n=167). В рамках программы у всех пришедших на вакцинацию против вируса SARS-CoV-2 в консультативно-диагностический центр, оценивался анамнез, а также на каждом визите выполнены: анализ крови с определением количественного уровня специфических антител класса IgG к поверхностному S белку вируса SARS-CoV-2, интегральная оценка системы плазменного гемостаза методом тромбоэластографии. На 1, 3 и 5 визитах выполнялся забор крови для оценки уровня активности Т-клеточного иммунитета (официальное название теста Т-Spot.COVID, компания Oxford Immunotec) к вирусу SARS-CoV-2.

Результаты. Проведение ревакцинации у лиц ≥60 лет обеспечивает напряженность гуморального (количественный уровень специфических антител класса IgG к поверхностному S белку вируса SARS-CoV-2) и клеточного иммунитета (панель А для количественной

оценки специфически сенсibilизированных Т-лимфоцитов к Spike antigens (поверхностный антиген) и панель В — к нуклеокапсидному антигену (ядерный антиген)) к вирусу SARS-CoV-2, сопоставимого с таковым у лиц более молодого возраста (<60 лет). На фоне ревакцинации не было отмечено усиления тромбогенного потенциала плазмы крови у вакцинированных вне зависимости от возраста.

Заключение. В группе вакцинированных ≥60 лет сформировался адекватный гуморальный и клеточный иммунный ответ, сохранявшийся на протяжении года после ревакцинации, причем продемонстрирован даже более напряженный клеточный иммунитет по сравнению с вакцинированными <60 лет. Тромбогенный потенциал плазмы крови на фоне вакцинации и ревакцинации не повышался вне зависимости от возраста.

Ключевые слова: COVID-19, вакцины, ревакцинация, SARS-CoV-2, тромбоэластография, гемостаз, Гам-КОВИД-Вак, КовиВак, гуморальный и клеточный иммунитет, пожилой возраст.

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

Поступила 28/11-2023

Рецензия получена 28/12-2023

Принята к публикации 29/12-2023



Для цитирования: Драпкина О. М., Бернс С. А., Чашин М. Г., Горшков А. Ю., Жданова О. В., Рыжакова Л. Н. Выраженность и продолжительность иммунного ответа у лиц разных возрастных категорий после ревакцинации против вируса SARS-CoV-2. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(12):3870. doi:10.15829/1728-8800-2023-3870. EDN BNPDIS



*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: svberns@yandex.ru

[Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Бернс С. А.* — д.м.н., профессор, руководитель отдела изучения патогенетических аспектов старения, зав. кафедрой терапии Института профессионального образования и аккредитации, ORCID: 0000-0003-1002-1895, Чашин М. Г. — к.м.н., н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0001-6292-3837, Горшков А. Ю. — к.м.н., зам. директора по научной и амбулаторно-поликлинической работе, ORCID: 0000-0002-1423-214X, Жданова О. В. — врач-терапевт, ORCID: 0000-0002-3492-7395, Рыжакова Л. Н. — к.м.н., главный врач КДЦ, ORCID: 0000-0002-4316-254X].

Severity and duration of immune response in people of different age categories after SARS-CoV-2 revaccination

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

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

The article discusses the effectiveness and safety of homologous and heterologous revaccination for Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in people of different age groups.

Aim. The study the severity and duration of immune response in people of different age groups after SARS-CoV-2 revaccination.

Material and methods. The study was carried out as part of the prospective registry Saturn, which included persons who received various SARS-CoV-2 revaccination regimens (homo- and heterologous) based on the combination of two vaccines: Gam-COVID-Vac and Covivac. Group I (n=106) included persons who received a homologous revaccination with Gam-COVID-Vac, while group II (n=54) — heterologous revaccination with Gam-COVID-Vac and Covivac, group III (n=40) — homologous Covivac revaccination. In addition, all participants in the study were divided into two age categories: ≥60 years (n=33) and <60 years, (n=167). In all participants, the medical history was collected. At each visit, we assessed the quantitative level of specific IgG SARS-CoV-2 S-protein antibodies and plasma coagulation using the thrombodynamics method. At visits 1, 3 and 5, blood was collected to assess T-cell immunity activity (T-Spot.COVID test, Oxford Immunotec) to the SARS-CoV-2 virus.

Results. Revaccination in persons ≥60 years of age ensures the intensity of humoral (quantitative level of specific IgG SARS-CoV-2 S-protein antibodies) and cellular immunity (quantitative assessment of SARS-CoV-2 spike protein-specific (panel A) and nucleocapsid-specific T-lymphocytes) comparable to that in younger individuals (<60 years). Revaccination did not increase the plasma thrombogenic potential in vaccinated people, regardless of age.

Conclusion. In the group of vaccinated people ≥60 years old, an adequate humoral and cellular immune response was developed, which

persisted for a year after revaccination, and even more intense cellular immunity was demonstrated compared to vaccinated people <60 years old. The plasma thrombogenic potential did not increase during vaccination and revaccination, regardless of age.

Keywords: COVID-19, vaccines, revaccination, SARS-CoV-2, thrombodynamics, hemostasis, Gam-COVID-Vac, Covivac, humoral and cellular immunity, old age.

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

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

*Corresponding author:
svberns@yandex.ru

Received: 28/11-2023

Revision Received: 28/12-2023

Accepted: 29/12-2023

For citation: Drapkina O. M., Berns S. A., Chashchin M. G., Gorshkov A. Yu., Zhdanova O. V., Ryzhakova L. N. Severity and duration of immune response in people of different age categories after SARS-CoV-2 revaccination. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(12):3870. doi:10.15829/1728-8800-2023-3870. EDN BNPDIS

СД — сахарный диабет, ТД — тромбодинамика, ТкА — панель А для количественной оценки специфически сенсibilизированных Т-лимфоцитов к Spike antigens (поверхностный антиген), ТкВ — панель В для количественной оценки специфически сенсibilизированных Т-лимфоцитов к нуклеокапсидному антигену (ядерный антиген), COVID-19 — COrona Virus Disease 2019, SARS-CoV-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus-2.

Введение

В 2020г мировое сообщество вступило в эру пандемии новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus-2). На сегодняшний день хорошо известны осложнения и негативные последствия перенесенной новой коронавирусной инфекции как с позиций соматического и психического здоровья, так и с точки зрения полученных материальных затрат. Так, социально-экономическое бремя COVID-19 (COrona Virus Disease 2019) в Российской Федерации в 2020г составило ~5,4 трлн рублей (5% от номинального объема валового внутреннего продукта в 2020г) [1].

Известен факт, что значительную долю тяжелых больных в сезонный подъем заболеваемости острой респираторной вирусной инфекцией составляют пациенты с коморбидной патологией с одновременным поражением сердечно-сосудистой, бронхолегочной, пищеварительной, эндокринной и других

систем. Большинство таких пациентов находятся в возрасте ≥60 лет [2-4].

Справедлив этот факт и для пациентов, инфицированных вирусом SARS-CoV-2. В исследовании OpenSAFELY (популяция >17 млн человек, ~11 тыс. смертельных случаев, связанных с COVID-19) риск летального исхода, связанного именно с COVID-19, был ассоциирован с мужским полом, пожилым возрастом, низким доходом, сахарным диабетом (СД), хроническими болезнями органов дыхания, заболеваниями системы крови, онкологической патологией [5].

Основная демографическая тенденция современного общества большинства стран, включая Россию — постепенное увеличение доли лиц старших возрастных групп (старение населения), что связано, в значительной степени, с увеличением продолжительности жизни. По сути, обозначенная проблема является уже интернациональной. Общественная реальность демонстрирует, что увеличе-

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Демографическая тенденция современного общества большинства стран — увеличение доли лиц старших возрастных групп.
- Появление новых штаммов вируса SARS-CoV-2 — серьезная медицинская проблема, особенно для пожилых людей.
- Специфическим методом профилактики новой коронавирусной инфекции является вакцинация.

Что добавляют результаты исследования?

- С учетом снижения эффективности поствакцинального иммунитета с течением времени ревакцинация позволяет увеличить продолжительность защиты от тяжелого течения COVID-19.
- Лица как молодого возраста, так и более старшей возрастной группы, отвечая на ревакцинацию против вируса SARS-CoV-2, демонстрируют адекватный гуморальный и напряженный клеточный иммунитет.

Key messages

What is already known about the subject?

- The modern demographic trend in most countries is an increase in the proportion of people in older age groups.
- The emergence of new SARS-CoV-2 variants is a serious medical problem, especially for older people.
- A specific prevention of COVID-19 is vaccination.

What might this study add?

- Given the decrease in the effectiveness of post-vaccination immunity over time, revaccination can increase the duration of protection against severe COVID-19.
- Individuals of both young and older age groups, responding to SARS-CoV-2 revaccination, demonstrate adequate humoral and intense cellular immunity.

ние числа лиц старших возрастных групп приводит к повышению численности граждан, испытывающих трудности с решением, в первую очередь, медицинских проблем.

Известно, что разработка мер специфической профилактики играет существенную роль в борьбе с коронавирусной инфекцией. Массовая вакцинация (первоначально — первичная, а впоследствии — ревакцинация) против вируса SARS-CoV-2 направлена как на снижение заболеваемости COVID-19, так и на уменьшение выраженности тяжелых форм заболевания и проявлений постковидного синдрома [6, 7]. Несмотря на доказанную эффективность и безопасность вакцинации против COVID-19, введение иммунобиологического лекарственного препарата может быть связано с рядом негативных последствий, что было продемонстрировано в некоторых публикациях [8].

Изучение бустерных вакцин, включая вакцины BioNTech/Pfizer, Moderna, Oxford AstraZeneca, Sputnik V, Sinopharm и Covaxin, продолжается и в настоящее время. В частности, представляет определенный интерес оценка эффективности, безопасности и их вклада в формирование длительного иммунитета против вируса SARS-CoV-2 [9].

Цель исследования — изучение выраженности и продолжительности иммунного ответа у лиц разных возрастных групп после ревакцинации против вируса SARS-CoV-2.

Материал и методы

Исследование выполнено в рамках проспективного регистра САТУРН (Сравнительная оценка реактоген-

ности и иммуногенности гетерологических схем вакцинации против COVID-19), в который включались лица, получившие различные схемы ревакцинации против SARS-CoV-2 (гомо- и гетерологические схемы) на основе комбинации двух вакцин: Гам-КОВИД-Вак и КовиВак. Все участники имели возможность выбрать, какой из вакцин проводить ревакцинацию, и подписали информированное согласие на участие. Всего в исследовании участвовало 200 респондентов, которые в зависимости от выбранной схемы были разделены на 3 группы.

В группу I (n=106) вошли лица, получившие гомологичную схему ревакцинации препаратом Гам-КОВИД-Вак (2-компонентная вакцина, 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), в группу II (n=54) — лица, получившие гетерологичную схему препаратами Гам-КОВИД-Вак и КовиВак, в группу III (n=40) — получившие гомологичную схему ревакцинации препаратом КовиВак (содержит антиген инактивированного коронавируса SARS-CoV-2 — штамм AYDAR-1, инактивирован β-пропиолактоном).

Критерии включения: возраст ≥18 лет, отсутствие противопоказаний к вакцинации, повторная вакцинация от вируса SARS-CoV-2, проживание в Москве и Московской области. Критерии не включения: отказ от участия в исследовании.

Кроме того, все участники исследования были разделены на две возрастные категории: 60 лет и старше (n=33) и моложе 60 лет (n=167).

В рамках программы у всех пришедших на вакцинацию против вируса SARS-CoV-2 в консультативно-диагностический центр оценивался анамнез, а также на каждом визите выполнены: анализ крови для определения количественного уровня специфических антител класса IgG к поверхностному S белку вируса SARS-CoV-2 (реа-

гент фирмы Abbott для определения CoV-2 IgG; исследование выполнялось на иммунохимическом анализаторе Architect i2000R). Также на каждом визите проводилась интегральная оценка системы плазменного гемостаза методом тромбоэластографии (ТД) на аппарате лабораторной диагностической системы "Регистратор тромбоэластографии Т-2" с использованием реактивов фирмы ООО "ГемаКор". Оценивались такие диагностические параметры ТД, как: Tlag (мин) — время, которое проходит от момента контакта плазмы с активирующей поверхностью до непосредственного начала роста сгустка; Cs (мкм) — размер сгустка на 30-й мин; V (мкм/мин) — скорость роста сгустка; Vi (мкм/мин) — начальная скорость роста сгустка; Tsp (мин) — время появления спонтанных сгустков в объеме плазмы; Vst (мкм/мин) — стационарная скорость роста сгустка вдали от активной поверхности; D (усл. ед.) — плотность и размеры сгустка [10].

На 1, 3 и 5 визитах выполнялся забор крови для оценки уровня активности Т-клеточного иммунитета (официальное название теста T-Spot.COVID, компания Oxford Immunotec) к SARS-CoV-2, включая панель А для количественной оценки специфически сенсibilизированных Т-лимфоцитов к Spike antigens (поверхностный антиген — ТкЛА) и панель В — к нуклеокапсидному антигену (ядерный антиген — ТкЛВ).

Участники наблюдались на протяжении 19-22 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 — II этап ревакцинации, визит 5 — через 12 мес. после I этапа первичной вакцинации, 6 визит — через 19-22 мес. после I этапа первичной вакцинации.

Анализ полученных данных проводился с использованием программного обеспечения Microsoft Office Excel. В работе применялся пакет статистических программ SPSS Statistica v.26 и MedCalc v. 20.104. Оценка распределения количественных переменных выполнялась 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 выполнялось с помощью непараметрического критерия U-Манна-Уитни, трех групп — критерия Краскела-Уоллиса. Оценка статистической значимости изменения количественных показателей в динамике для трех периодов выполнялось с помощью критерия Фридмана, с последующим попарным сравнением тестом Уилкоксона. Для сопоставления групп по качественным характеристикам использовался критерий χ^2 Пирсона. Уровень значимости различий считался достоверным при $p < 0,05$. Контроль уровня ошибки первого рода при выполнении множественных попарных сравнений выполнялся с использованием поправки Бонферрони.

Результаты

Подробная характеристика участников исследования, получивших различные вакцины против вируса SARS-CoV-2, представлена в таблице 1. По демографическим параметрам исследуемые группы статистически значимо не различались ($p > 0,05$).

Таблица 1

Общая характеристика участников исследования

Показатель	Группа			p
	I (n=106)	II (n=54)	III (n=40)	
Женский, n (%)	46 (43,4)	31 (57,4)	24 (60,0)	0,099
Мужской, n (%)	60 (56,6)	23 (42,6)	16 (40,0)	
Индекс массы тела, кг/м ²	26,5 [23,5; 29,5]	26,1 [23,4; 29,4]	26,7 [23,3; 31,2]	0,990
Избыточная масса тела, n (%)	40 (37,7)	24 (44,4)	13 (32,5)	0,487
Ожирение, n (%)	25 (23,6)	11 (20,4)	11 (27,5)	0,722
Курение, n (%)	24 (22,6)	8 (14,8)	4 (10,0)	0,161

При разделении участников исследования по возрасту (таблица 2) выявлено, что лица более старшего возраста имели тенденцию к большей величине индекса массы тела (28,08 vs 26,20 кг/м²; $p = 0,050$), наличию злокачественных новообразований любой локализации (9,1 vs 2,4%; $p = 0,056$), у них гораздо реже отмечался факт курения (3 vs 21%; $p = 0,014$) и чаще — наличие хронического панкреатита в анамнезе (6,1 vs 0,6%; $p = 0,018$), артериальной гипертензии (57,6 vs 23,4%; $p < 0,001$), ишемической болезни сердца (18,2 vs 1,2%; $p < 0,001$), дислипидемии (9,1 vs 0,6%; $p < 0,002$), нарушений ритма и проводимости сердца (12,1 vs 0,6%; $p < 0,001$), СД 2 типа (12,6 vs 0,6%; $p < 0,001$).

В таблице 3 представлена информация о частоте использования исследуемых вакцин против вируса SARS-CoV-2 в различных возрастных группах. Достоверных различий выявлено не было ($p > 0,05$). В целом, наиболее часто применялась гомологичная схема Гам-КОВИД-Вак, на втором месте по частоте — гетерологичная схема (Гам-КОВИД-Вак + КовиВак).

Далее был проведен анализ показателей, отражающих гуморальный иммунитет и напряженность клеточного иммунитета на разных этапах исследования. В таблице 4 приведены уровни титров IgM и IgG к S-гликопептиду вируса SARS-CoV-2, отражающие гуморальный иммунитет, и величины ТкЛА и ТкЛВ, демонстрирующие активность Т-клеточного иммунитета. Достоверных различий между указанными параметрами не выявлено ($p > 0,05$).

В таблице 5 представлены результаты анализа интегральных показателей плазменного гемостаза, оцененных методом ТД. Достоверные различия получены только для величины параметра D, характеризующего плотность образования фибринового сгустка и его структуру, который оказался выше у пациентов ≥ 60 лет: 24771,00 vs 23028,36 усл. ед. ($p = 0,023$).

Изучены аналогичные показатели на 5 визите (таблица 6 и 7). Уровень титра IgG к S-гликопептиду вируса SARS-CoV-2 в группе вакцинированных ≥ 60 лет оказался достоверно выше (540,00 vs 520,00; $p = 0,038$) аналогичного показателя у лиц < 60 лет.

Таблица 2

Характеристики включенных участников исследования разного возраста

Показатель	Ме [Q25; Q75] (n=33) ≥60 лет	Ме [Q25; Q75] (n=167) <60 лет	p
Возраст на момент включения, годы	69,00 [63,00; 75,00]	42,00 [36,00; 50,00]	<0,001
Вес, кг	80,00 [72,00; 90,00]	79,50 [69,00; 91,00]	0,585
Индекса массы тела, кг/м ²	28,08 [25,51; 31,51]	26,20 [22,96; 29,40]	0,050
Избыточная масса тела, п (%)	15 (45,5)	62 (37,1)	0,369
Ожирение, п (%)	10 (30,3)	37 (22,2)	0,313
Женский пол, п (%)	18 (54,5)	83 (49,7)	0,611
Мужской пол, п (%)	15 (45,5)	84 (50,3)	
Курение, п (%)	1 (3,0)	35 (21,0)	0,014
Хронический бронхит, п (%)	1 (3,0)	12 (7,2)	0,376
Бронхиальная астма, п (%)	0 (0,0)	7 (4,2)	0,231
Гастрит, п (%)	6 (18,2)	21 (12,6)	0,389
Язвенная болезнь, п (%)	0 (0,0)	4 (2,4)	0,369
Хронический панкреатит, п (%)	2 (6,1)	1 (0,6)	0,018
Хронический холецистит, п (%)	2 (6,1)	2 (1,2)	0,068
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, п (%)	1 (3,0)	2 (1,2)	0,429
Желчекаменная болезнь, п (%)	2 (6,1)	2 (1,2)	0,068
Артериальная гипертензия, п (%)	19 (57,6)	39 (23,4)	<0,001
Ишемическая болезнь сердца, п (%)	6 (18,2)	2 (1,2)	<0,001
Дислипидемия, п (%)	3 (9,1)	1 (0,6)	0,002
Нарушения ритма и проводимости, п (%)	4 (12,1)	1 (0,6)	0,001
СД 2 типа, п (%)	4 (12,1)	1 (0,6)	0,001
Онкопатология любой локализации, п (%)	3 (9,1)	4 (2,4)	0,056
Заболевания щитовидной железы, п (%)	1 (3,0)	11 (6,6)	0,432
Мочекаменная болезнь, п (%)	1 (3,0)	1 (0,6)	0,199
Подагра, п (%)	0 (0,0)	2 (1,2)	0,528
Аллергия, п (%)	0 (0,0)	3 (1,8)	0,438
Анемия, п (%)	0 (0,0)	1 (0,6)	0,656

Примечание: Ме — медиана, СД — сахарный диабет.

Таблица 3

Частота применения разных вакцин против вируса SARS-CoV-2 среди участников исследования 60 лет и старше, и моложе 60 лет

Группа	≥60 лет (n=33)	<60 лет (n=167)	p (df=2)
Гам-КОВИД-Вак, п (%)	16 (48,5)	90 (53,9)	0,669
Гам-КОВИД-Вак + КовиВак, п (%)	11 (33,3)	43 (25,7)	
КовиВак, п (%)	6 (18,2)	34 (20,4)	

Таблица 4

Показатели клеточного и гуморального иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 на 3 визите у вакцинированных лиц разного возраста

Показатель	Ме [Q25; Q75] (n=31) ≥60 лет	Ме [Q25; Q75] (n=164) <60 лет	p
IgM, BAU/ml	0,40 [0,30; 0,80]	0,40 [0,30; 0,80]	0,994
IgG, BAU/ml	540,00 [478,00; 561,00]	499,00 [362,00; 540,00]	0,156
ТклА	6,00 [2,00; 27,00]	5,00 [1,00; 13,00]	0,266
ТклВ	4,00 [1,00; 10,50]	4,00 [0,00; 11,00]	0,529

Примечание: Ме — медиана, ТклА — панель А, ТклВ — панель В.

Напряженность клеточного иммунитета оценивалась по количеству активных Т-клеток, реагирующих на стимуляцию поверхностным (Панель А) (ТклА) и ядерным (Панель В) (ТклВ) антигеном. Значение ≥8 указывает на положительный результат, 5-7 — пограничный, ≤4 — отрицательный результат. Несмотря на то, что достоверных различий между лицами разных возрастных групп в напряженности клеточного иммунитета не выявлено, следует отметить, что именно у лиц ≥60 лет отмечался пограничный результат ТклА, реагирующих как на стимуляцию Spike Ag вируса SARS-CoV-2, так и Nucleocapsid Ag вируса SARS-CoV-2.

Оценивая тромботический потенциал плазмы крови, необходимо особо отметить факт достоверного удлинения Ttag (p=0,029) и Cs (p=0,039) у лиц более молодого возраста.

На 6 визите достоверных различий в изучаемых параметрах выявлено не было.

В таблице 8 представлена динамика с 3 по 6 визит параметров гуморального и клеточного иммунитета у вакцинированных лиц разных возрастных групп.

Для лиц более старшего возраста (≥60 лет) уровень IgG к S-гликопептиду вируса SARS-CoV-2 сни-

Таблица 5

Показатели тромбодинамики на 3 визите у вакцинированных лиц разного возраста

Показатель	Me [Q25; Q75] (n=33) ≥60 лет	Me [Q25; Q75] (n=167) <60 лет	p
Tlag, мин	0,90 [0,80; 0,98]	0,82 [0,75; 0,95]	0,253
Vi, мкм/мин	48,89 [47,20; 52,80]	49,10 [46,60; 53,09]	0,963
Vs, мкм/мин	27,31 [25,50; 30,13]	27,22 [25,15; 30,34]	0,965
V, мкм/мин	27,31 [25,50; 30,13]	27,22 [25,12; 30,44]	0,946
D, усл. ед.	24771,00 [22829,00; 26427,54]	23028,36 [20454,65; 24956,73]	0,023
Tsp, мин	27,80 [25,50; 27,85]	26,30 [23,00; 29,20]	0,882
Cs, мкм	1073,30 [1014,00; 1160,40]	1072,40 [1007,50; 1172,74]	0,922

Примечание: Me — медиана, Tlag — время, которое проходит от момента контакта плазмы с активирующей поверхностью до непосредственного начала роста сгустка, Cs — размер сгустка на 30-й мин, V — скорость роста сгустка, Vi — начальная скорость роста сгустка, Tsp — время появления спонтанных сгустков в объеме плазмы, Vst — стационарная скорость роста сгустка вдали от активной поверхности, D — плотность и размеры сгустка.

зился с 540,0 до 520,0 BAU/ml ($p<0,001$), в то время как у лиц в возрасте <60 лет величина данного показателя, напротив, увеличилась с 499,0 до 520,0 BAU/ml ($p<0,001$). Однако достоверных различий между разными возрастными группами в уровне IgG не получено.

В группе вакцинированных лиц ≥60 лет напряженность клеточного иммунитета при исследовании числа активных Т-клеток, реагирующих на стимуляцию поверхностным (Панель А) антигеном с 3 по 5 визит значимо не изменилась ($p=0,092$), отражая пограничный результат, в то время как число активных Т-клеток, реагирующих на стимуляцию Nucleocapsid Ag вируса SARS-CoV-2 (Панель В) достоверно ($p=0,028$) увеличилась с 4 до 5, т.е. с отрицательного результата изменилось на пограничный.

В отношении вакцинированных лиц <60 лет отмечена иная динамика. Напряженность клеточного иммунитета при исследовании числа активных Т-клеток, реагирующих на стимуляцию поверхностным (Панель А) антигеном с 3 по 5 визит продемонстрировала четкую тенденцию ($p=0,059$) к снижению с 5 до 4, в то время как число активных Т-клеток, реагирующих на стимуляцию Nucleocapsid Ag вируса SARS-CoV-2 (Панель В) достоверно ($p<0,001$) снизилась с 4 до 1, т.е. с пограничного результата изменилась на отрицательный.

При оценке ключевого параметра ТД — V (средняя скорость роста сгустка) (рисунок 1) у па-

Таблица 6

Показатели клеточного и гуморального иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 на 5 визите у вакцинированных лиц разного возраста

Показатель	Me [Q25; Q75] (n=10) ≥60 лет	Me [Q25; Q75] (n=73) <60 лет	p
IgM, BAU/ml	0,40 [0,40; 0,55]	0,40 [0,30; 0,60]	0,462
IgG, BAU/ml	540,00 [525,00; 561,00]	520,00 [457,00; 540,00]	0,038
ТклА	6,00 [1,25; 15,50]	4,00 [0,00; 12,00]	0,292
ТклВ	5,00 [1,75; 25,00]	1,00 [0,00; 8,00]	0,096

Примечание: Me — медиана, ТклА — панель А, ТклВ — панель В.

Таблица 7

Показатели тромбодинамики на 5 визите у вакцинированных лиц разного возраста

Показатель	Me [Q25; Q75] (n=10) ≥60 лет	Me [Q25; Q75] (n=73) <60 лет	p
Tlag, мин	0,90 [0,80; 0,95]	1,00 [0,90; 1,20]	0,029
Vi, мкм/мин	52,00 [48,30; 56,60]	54,70 [48,92; 57,40]	0,743
Vs, мкм/мин	27,55 [25,65; 29,22]	30,30 [28,45; 32,50]	0,105
V, мкм/мин	27,55 [25,65; 29,22]	30,60 [28,40; 34,40]	0,081
D, усл. ед.	22947,00 [21896,00; 25791,50]	21892,00 [19205,00; 24218,50]	0,131
Tsp, мин	15,40 [15,40; 15,40]	20,70 [15,80; 23,30]	0,321
Cs, мкм	1045,50 [962,00; 1101,25]	1160,50 [1105,50; 1240,25]	0,039

Примечание: Me — медиана, Tlag — время, которое проходит от момента контакта плазмы с активирующей поверхностью до непосредственного начала роста сгустка, Cs — размер сгустка на 30-й мин, V — скорость роста сгустка, Vi — начальная скорость роста сгустка, Tsp — время появления спонтанных сгустков в объеме плазмы, Vst — стационарная скорость роста сгустка вдали от активной поверхности, D — плотность и размеры сгустка.

циентов ≥60 лет наблюдалось снижение скорости V на 6 визите на 11,4% по сравнению со значением этого показателя на 3 визите, однако при попарном сравнении различия оказались статистически незначимыми ($p=0,026$). В группе <60 лет значение V достоверно увеличилось на 12,4% к 5 визиту ($p=0,0074$), а к 6 визиту отмечался возврат показателя к исходному значению ($p=0,550$).

Обсуждение

Долгосрочная эффективность вакцин и выраженность сформированного поствакцинального иммунитета, особенно на фоне проведения ревакцинации от COVID-19, остаются дискуссионной

Таблица 8

Динамика показателей клеточного и гуморального иммунитета с 3 по 6 визит у вакцинированных лиц разного возраста

Показатель	Ме [Q25; Q75] (n=7) ≥60 лет				Ме [Q25; Q75] (n=56) <60 лет			
	3 визит	5 визит	6 визит	p	3 визит	5 визит	6 визит	p
IgG, BAU/ml	540,0 [478,0; 561,0]	540,0 [525,0; 561,0]	520,0 [520,0; 530,0]	<0,001	499,0 [362,0; 540,0]	520,0 [457,0; 540,0]	520,0 [472,7; 540,0]	<0,001
ТкЛA	6,0 [2,0; 27,0]	6,0 [1,2; 15,5]	—	0,092	5,0 [1,0; 13,0]	4,0 [0,00; 12,0]	—	0,059
ТкЛB	4,00 [1,00; 10,50]	5,00 [1,75; 25,00]	—	0,028	4,0 [0,0; 11,0]	1,0 [0,0; 8,0]	—	<0,001

Примечание: Ме — медиана, ТкЛA — панель A, ТкЛB — панель B.

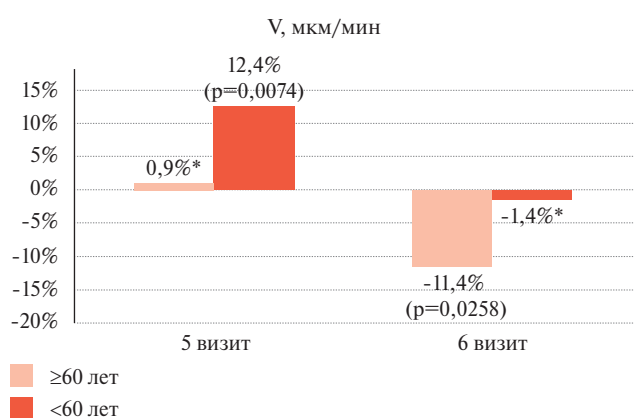


Рис. 1 Динамика показателя скорости роста сгустка (V) у вакцинированных лиц на 5 и 6 визитах, относительно значения, зарегистрированного на 3 визите.

Примечание: * — $p > 0,05$.

темой [11-13]. До сих пор открытым остается и вопрос в отношении эффективности и безопасности вакцинации/ревакцинации против вируса SARS-CoV-2 у лиц пожилого возраста [14], что и явилось поводом проведения настоящего исследования.

Пациенты старшей возрастной группы закономерно характеризовались большей частотой сопутствующей патологии, ассоциированной с сердечно-сосудистыми заболеваниями: ожирение, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, СД 2 типа, дислипидемия, нарушения ритма и проводимости сердца.

Стоит отметить, что по частоте использования исследуемых вакцин против вируса SARS-CoV-2 лица разных возрастных групп существенно не различались. Максимально часто применялась гомологичная схема вакцинации против вируса SARS-CoV-2 с использованием Гам-КОВИД-Вак.

Исходно, перед началом ревакцинации, лица разного возраста не имели достоверных различий по напряженности гуморального и Т-клеточного иммунитета. Однако в динамике к 5 визиту в группе вакцинированных лиц ≥60 лет как уровень ти-

тра IgG к S-гликопептиду вируса SARS-CoV-2, так и напряженность клеточного иммунитета оказались выше по сравнению с аналогичными показателями вакцинированных лиц более молодого возраста.

Резюмируя описанные выше изменения, можно предположить, что ревакцинация против вируса SARS-CoV-2 оказывает не меньший эффект у лиц пожилого возраста, позволяя поддерживать поствакцинальный иммунитет в достаточном напряжении, что особенно важно с учетом полиморбидного фона у этой категории лиц.

Гордейчик И. В. и др. (2023) сообщили о безопасности и иммуногенности инактивированной цельновирионной вакцины КовиВак в клинических испытаниях в возрастных группах 18-60 и 60+ [14] в ходе проведения рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого многоцентрового клинического исследования I/II фазы. На 42-й день после 1-й вакцинации частота сероконверсии у участников, которые были серонегативными при скрининге, составила 86,9%, при среднем геометрическом титре нейтрализующих антител (nAB) 1:20. Увеличение продукции IFN-γ пептидстимулированными Т-клетками наблюдалось на 14 и 21 день после 1-й вакцинации. В заключение авторы отмечают, что инактивированная вакцина КовиВак продемонстрировала хорошую переносимость и безопасность с частотой сероконверсии >85% после полного курса вакцинации у участников, которые были серонегативными при скрининге в обеих возрастных группах: 18-60 и 60+.

На сегодняшний день в литературе представлены случаи венозных тромбоэмболических осложнений как на фоне протекания COVID-19, так и после вакцинации от вируса SARS-CoV-2 [15]. Принимая во внимание дискуссию в отношении возможных тромботических рисков, связанных с вакцинацией, а тем более с ревакцинацией, нами проведено изучение интегральных показателей, отражающих плазменный гемостаз среди лиц разного возраста.

В ходе анализа было продемонстрировано, что у вакцинированных ≥60 лет на 6 визите наблюда-

лось снижение на 11,4% скорости такого ключевого показателя, как V, отражающего склонность к тромбообразованию, по сравнению со значением показателя на 3 визите. В группе <60 лет значение V, напротив, достоверно увеличилось на 12,4% к 5 визиту, а к 6 визиту отмечался возврат показателя к исходному значению.

В настоящее время в литературе отсутствуют аналогичные работы, касающиеся изучения плазменного гемостаза путем оценки ТД у вакцинированных лиц. Нами ранее (2021) было продемонстрировано отсутствие статистически значимого изменения показателей ТД в течение 42 сут. после введения 1-го компонента вакцин Гам-КОВИД-Вак и КовиВак [16].

Toubasi AA, et al. (2022) продемонстрировали безопасность 28 вакцин, в т.ч. Гам-КОВИД-Вак, отметив, что случаи непосредственно тромбоэмболических эпизодов были чрезвычайно редкими, и их частота после заражения COVID-19 была значительно выше, чем после приема вакцины против вируса SARS-CoV-2 [8].

К ограничениям настоящей работы следует отнести лимитированный объем выборки.

Заключение

В результате настоящей работы получены описательные данные параметров гуморального и клеточного иммунитета, а также плазменного гемостаза у лиц разных возрастных групп, ревакцинированных против вируса SARS-CoV-2.

Продemonстрировано, что лица старшей возрастной группы отвечают на ревакцинацию против вируса SARS-CoV-2 в адекватной степени, демонстрируя даже более напряженный клеточный иммунитет по сравнению с вакцинированными <60 лет. Кроме того, на фоне ревакцинации не было отмечено усиления тромбогенного потенциала плазмы крови у вакцинированных лиц вне зависимости от возраста.

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

Литература/Reference

- Kolbin AS, Gomom YuM, Balykina YuE, et al. The socio-economic and global burden of COVID-19. High-Quality Clinical Practice. 2021;(1):24-34. (In Russ.) Колбин А. С., Гомон Ю. М., Балькина Ю. Е. и др. Социально-экономическое и глобальное бремя COVID-19. Качественная Клиническая Практика. 2021;(1):24-34. doi:10.37489/2588-0519-2021-1-24-34.
- Dong M, Liu T, Li G. Association between acute infections and risk of acute coronary syndrome: a meta-analysis. Int J Cardiol. 2011; 147(3):479-82. doi:10.1016/j.ijcard.2011.01.035.
- Wiegand JA, Torgersen C, Bloechlinger S, et al. Influenza A(H1N1) infection and severe cardiac dysfunction in adults: a case series. Wien Klin Wochenschr. 2011;123(3-4):120-3. doi:10.1007/s00508-010-1520-0.
- Tseng GS, Hsieh CY, Hsu CT, et al. Myopericarditis and exertional rhabdomyolysis following an influenza A (H3N2) infection. BMC Infect Dis. 2013;13:283. doi:10.1186/1471-2334-13-2834-6.
- Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. Nature. 2020; 584(7821):430-6. doi:10.1038/s41586-020-2521-4.
- Logunov DY, Dolzhikova IV, Shchepochnikov DV, et al.; Gam-COVID-Vac Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. Lancet. 2021;397(10275):671-81. doi:10.1016/S0140-6736(21)00234-8.
- Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. Nature. 2020; 586(7830):516-27. doi:10.1038/s41586-020-2798-3.
- Toubasi AA, Al-Sayegh TN, Obaid YY, et al. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines: A network meta-analysis. J Evid Based Med. 2022;15(3):245-62. doi:10.1111/jebm.12492.
- Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. Lancet. 2020; 396(10255):887-97. doi:10.1016/S0140-6736(20)31866-3.
- Balandina AN, Koltsova EM, Shibeko AM, et al. Thrombodynamics: a new approach to the diagnosis of hemostatic disorders. Issues of hematology/oncology and immunopathology in pediatrics. 2018;17(4):114-26. (In Russ.) Баландина А. Н., Кольцова Е. М., Шибек А. М. и др. Тромбодинамика: новый подход к диагностике нарушений системы гемостаза. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2018;17(4):114-26. doi:10.24287/1726-1708-2018-17-4-114-126.
- 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.
- Levin EG, Lustig Y, Cohen C, et al. Waning Immune Humoral Response to BNT162b2 Covid-19 Vaccine over 6 Months. N Engl J Med. 2021;385:e84. doi:10.1056/NEJMoa2114583.
- Crawford KH, Dings AS, Eguia R, et al. Dynamics of Neutralizing Antibody Titers in the Months After Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. J Infect Dis. 2021; 223:197-205. doi:10.1093/infdis/jiaa618.
- Gordeychuk IV, Kozlovskaya LI, Siniugina AA, et al. Safety and Immunogenicity of Inactivated Whole Virion COVID-19 Vaccine CoviVac in Clinical Trials in 18-60 and 60+ Age Cohorts. Viruses. 2023;15(9):1828. doi:10.3390/v15091828.
- Yamada S, Asakura H. Coagulopathy and Fibrinolytic Pathophysiology in COVID-19 and SARS-CoV-2 Vaccination. Int J Mol Sci. 2022;23(6):3338. doi:10.3390/ijms23063338.
- Drapkina OM, Berns SA, Gorshkov AYU, et al. Thrombodynamic parameters in individuals vaccinated against the SARS-CoV-2 virus. Profilakticheskaya Meditsina. 2021;24(12):24-30. (In Russ.) Драпкина О. М., Бернс С. А., Горшков А. Ю. и др. Параметры тромбодинамики у лиц, вакцинированных против вируса SARS-CoV-2. Профилактическая медицина. 2021;24(12):24-30. doi:10.17116/profmed20212412124.

Валидация шкал генетического риска ишемической болезни сердца, разработанных на европейских популяционных выборках, у представителей российской популяции

Ершова А.И.¹, Мешков А.Н.¹, Куценко В.А.^{1,2}, Вяткин Ю.В.^{1,2}, Киселева А.В.¹, Сотникова Е.А.¹, Лимонова А.С.¹, Гарбузова Е.В.¹, Муромцева Г.А.¹, Зайченко М.³, Жарикова А.А.^{1,2}, Раменский В.Е.^{1,2}, Белова О.А.⁴, Рачкова С.А.⁴, Покровская М.С.¹, Шальнова С.А.¹, Бойцов С.А.⁵, 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; ³ФГАОУ ВО "Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)". Московская область, Долгопрудный; ⁴ОБУЗ "Кардиологический диспансер". Иваново; ⁵ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова" Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Оценить информативность шкал генетического риска (ШГР) ишемической болезни сердца (ИБС), ранее разработанных на европейских популяциях, у представителей российской популяции.

Материал и методы. В работу вошли 1685 чел. из эпидемиологического исследования ЭССЕ-Иваново. У 3,1% лиц была верифицирована ИБС. Ежегодно в течение 8 лет наблюдения оценивали коронарную комбинированную конечную точку. Проводили секвенирование следующего поколения с использованием таргетной панели. Применяли логистический регрессионный анализ, оценку площади под ROC-кривой (AUC), в многофакторной модели учитывали возраст, пол и статус курения.

Результаты. Из 16 ШГР, включенных в анализ, только 2 ШГР продемонстрировали статистическую значимость в однофакторном анализе связи с ИБС (наибольшая AUC — 0,577). В многофакторной модели оценки отношения шансов наличия ИБС при увеличении балла ШГР на 1 стандартное отклонение (SD) для 6 исследуемых ШГР получена значимая связь с ИБС: отношение шансов варьировало в диапазоне 1,31-1,47. Две ШГР продемонстрировали значимые различия по частоте ИБС между группами, соответствующими верхнему и нижнему квинтилям. Зарегистрировано 45 конечных точек. Отношение рисков наступления конечной точки при увеличении ШГР на 1 SD с учетом кофакторов преодолело статистическую значимость для 9 анализируемых ШГР и находилось в диапазоне 1,36-1,54.

Заключение. Впервые в России проведена валидация 16 ШГР ИБС, ранее разработанных на выборках, включающих лиц евро-

пейского происхождения. Результаты были воспроизведены только для нескольких исследуемых ШГР ИБС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, шкала генетического риска, генетическое тестирование, валидация.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 15/11-2023

Рецензия получена 06/12-2023

Принята к публикации 14/12-2023



Для цитирования: Ершова А.И., Мешков А.Н., Куценко В.А., Вяткин Ю.В., Киселева А.В., Сотникова Е.А., Лимонова А.С., Гарбузова Е.В., Муромцева Г.А., Зайченко М., Жарикова А.А., Раменский В.Е., Белова О.А., Рачкова С.А., Покровская М.С., Шальнова С.А., Бойцов С.А., Драпкина О.М. Валидация шкал генетического риска ишемической болезни сердца, разработанных на европейских популяционных выборках, у представителей российской популяции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(12):3856. doi:10.15829/1728-8800-2023-3856. EDN VMUPKW

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: vostryakova.elizaveta@yandex.ru

[Ершова А.И. — д.м.н., руководитель лаборатории клиномики, зам. директора по фундаментальной науке, ORCID: 0000-0001-7989-0760, Мешков А.Н. — д.м.н., руководитель Института персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0001-5989-6233, Куценко В.А. — с.н.с. лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, аспирант кафедры теории вероятностей отделения математики механико-математического факультета, ORCID: 0000-0001-9844-3122, Вяткин Ю.В. — с.н.с. лаборатории геномной и медицинской биоинформатики Института персонализированной терапии и профилактики, программист Института перспективных исследований проблем искусственного интеллекта и интеллектуальных систем, ORCID: 0000-0002-9056-8796, Киселева А.В. — к.б.н., в.н.с., руководитель лаборатории молекулярной генетики Института персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0003-4765-8021, Сотникова Е.А. — с.н.с. лаборатории молекулярной генетики Института персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0002-8395-4146, Лимонова А.С. — н.с. лаборатории клиномики, ORCID: 0000-0003-1500-3696, Гарбузова Е.В.* — лаборант-исследователь лаборатории клиномики, ORCID: 0009-0002-3184-7573, Муромцева Г.А. — к.б.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-0240-3941, Зайченко М. — аспирант, ORCID: 0000-0002-2798-9811, Жарикова А.А. — к.б.н., в.н.с. лаборатории молекулярной генетики Института персонализированной терапии и профилактики, старший преподаватель факультета биоинженерии и биоинформатики, ORCID: 0000-0003-0723-0493, Раменский В.Е. — к.ф.-м.н., руководитель лаборатории геномной и медицинской биоинформатики Института персонализированной терапии и профилактики, в.н.с., доцент, факультета биоинженерии и биоинформатики Института перспективных исследований проблем искусственного интеллекта и интеллектуальных систем МГУ имени М.В. Ломоносова, в.н.с., ORCID: 0000-0001-7867-9509, Белова О.А. — зам. главного врача по организационно-методической работе, ORCID: 0000-0002-7164-0086, Рачкова С.А. — к.м.н., главный врач, ORCID: 0000-0003-0833-8201, 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, Бойцов С.А. — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор, ORCID: 0000-0001-6998-8406, Драпкина О.М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Validation of genetic risk scores for coronary artery disease, developed on European population samples, in Russian population

Ershova A. I.¹, Meshkov A. N.¹, Kutsenko V. A.^{1,2}, Vyatkin Yu. V.^{1,2}, Kiseleva A. V.¹, Sotnikova E. A.¹, Limonova A. S.¹, Garbuzova E. V.¹, Muromtseva G. A.¹, Zaichenoka M.³, Zharikova A. A.^{1,2}, Ramensky V. E.^{1,2}, Belova O. A.⁴, Rachkova S. A.⁴, Pokrovskaya M. S.¹, Shalnova S. A.¹, Boytsov S. A.⁵, Drapkina O. M.¹
¹National Medical Research Center for therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Lomonosov Moscow State University. Moscow; ³Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University). Moscow region, Dolgoprudny; ⁴Cardiology Dispensary. Ivanovo; ⁵E. I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology. Moscow, Russia

Aim. To evaluate the information content of genetic risk scores (GRSs) for coronary artery disease (CAD), previously developed on European populations, in representatives of the Russian population.

Material and methods. The work involved 1685 people from the ESSE-Ivanovo epidemiological study. CAD was verified in 3,1% of individuals. The coronary composite endpoint was assessed annually during 8-year follow-up. Next generation sequencing was performed using a targeted panel. Logistic regression analysis and area under the ROC curve (AUC) were used. Age, sex, and smoking status were taken into account in the multivariate model.

Results. Of the 16 GRSs included in the analysis, only 2 GRSs demonstrated significance in the univariate analysis of association with CAD (highest AUC — 0,577). In a multivariate model, with an increase by 1 standard deviation (SD) for the 6 studied GRSs, a significant association with CAD was obtained — the odds ratio varied in the range of 1,31-1,47. The two GRSs demonstrated significant differences in the incidence of CAD between the groups corresponding to the upper and lower quintiles. Forty-five endpoints were registered. The risk ratio for the end point with an increase in GRS by 1 SD, taking into account cofactors, exceeded statistical significance for the 9 analyzed GRS and was in the range of 1,36-1,54.

Conclusion. For the first time in Russia, 16 CAD GRSs, previously developed on European samples, was validated. The results were reproduced only for a few of the studied CAD GRSs.

Keywords: coronary artery disease, genetic risk score, genetic testing, validation.

Relationships and Activities: none.

Ershova A. I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Meshkov A. N. ORCID: 0000-0001-5989-6233, Kutsenko V. A. ORCID: 0000-0001-9844-3122, Vyatkin Yu. V. ORCID: 0000-0002-9056-8796, Kiseleva A. V. ORCID: 0000-0003-4765-8021, Sotnikova E. A. ORCID: 0000-0002-8395-4146, Limonova A. S. ORCID: 0000-0003-1500-3696, Garbuzova E. V.* ORCID: 0009-0002-3184-7573, Muromtseva G. A. ORCID: 0000-0002-0240-3941, Zaichenoka M. ORCID: 0000-0002-2798-9811, Zharikova A. A. ORCID: 0000-0003-0723-0493, Ramensky V. E. ORCID: 0000-0001-7867-9509, Belova O. A. ORCID: 0000-0002-7164-0086, Rachkova S. A. ORCID: 0000-0003-0833-8201, Pokrovskaya M. S. ORCID: 0000-0001-6985-7131, Shalnova S. A. ORCID: 0000-0003-2087-6483, Boytsov S. A. ORCID: 0000-0001-6998-8406, Drapkina O. M. ORCID 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: vostryakova.elizaveta@yandex.ru

Received: 15/11-2023

Revision Received: 06/12-2023

Accepted: 14/12-2023

For citation: Ershova A. I., Meshkov A. N., Kutsenko V. A., Vyatkin Yu. V., Kiseleva A. V., Sotnikova E. A., Limonova A. S., Garbuzova E. V., Muromtseva G. A., Zaichenoka M., Zharikova A. A., Ramensky V. E., Belova O. A., Rachkova S. A., Pokrovskaya M. S., Shalnova S. A., Boytsov S. A., Drapkina O. M. Validation of genetic risk scores for coronary artery disease, developed on European population samples, in Russian population. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(12):3856. doi:10.15829/1728-8800-2023-3856. EDN BMUPKW

ВНП — вариант нуклеотидной последовательности, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОШ — отношение шансов, ШГР — шкала генетического риска, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации, AUC — area under the curve (площадь под ROC-кривой), GWAS — genome-wide association studies (полногеномный поиск ассоциаций), NGS—next-generation sequencing (секвенирование следующего поколения), SD — стандартное отклонение, UK Biobank — биобанк Соединенного Королевства.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Выявление лиц с высоким риском развития ишемической болезни сердца (ИБС) остается важной потребностью общественного здравоохранения.
- Для оценки индивидуальной предрасположенности к ИБС могут быть использованы шкалы генетического риска (ШГР).
- ШГР позволяют оценивать риск задолго до развития заболевания, а, следовательно, способствуют своевременному и эффективному проведению профилактических мероприятий.

Что добавляют результаты исследования?

- Впервые в России проведена валидация 16 ШГР ИБС, разработанных на популяциях европейского происхождения.

Key messages

What is already known about the subject?

- Identifying individuals at high risk of coronary artery disease (CAD) remains an important public health need.
- Genetic risk scores (GRSs) can be used to assess individual susceptibility to CAD.
- GRS allow risk assessment long before the development of the disease, and, therefore, contribute to the timely and effective implementation of preventive measures.

What might this study add?

- For the first time in Russia, 16 CAD GRSs developed on European population was validated.

Введение

В последние годы получает развитие метод полигенной оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза, при котором суммируются эффекты множества вариантов нуклеотидной последовательности (ВНП) и оценивается генетическая предрасположенность к развитию атеросклероза. Данный метод реализуется в виде создания шкал генетического риска (ШГР) развития заболеваний, в основе которых лежит атеросклероз [1].

Известно, что вклад наследуемости в развитие ишемической болезни сердца (ИБС) составляет от 40 до 60% [2, 3]. Выявление спектра ВНП, характеризующего вклад в развитие ИБС, позволит выявлять лиц, предрасположенных к этому заболеванию, в любой момент времени, еще до развития первых признаков атеросклероза, а, следовательно, своевременно начинать профилактику заболевания. За последние годы разработан целый ряд ШГР, ассоциированных с ИБС и включающих от нескольких ВНП до нескольких миллионов ВНП.

Так, Ganna A, et al. (2013) разработали несколько ШГР, в частности, ШГР на основе 395 ВНП, ассоциированных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, и ШГР из 46 ВНП, специфичных для ИБС. Авторы сообщают, что как общая ШГР, так и ИБС-специфичная ШГР были достоверно связаны с риском ИБС – отношение рисков (ОР) для верхнего квартиля против нижнего составило 1,54 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,25–1,92) и 1,52 (95% ДИ: 1,24–1,87), соответственно для большей и меньшей ШГР ($p < 0,001$). Обе ШГР улучшали стратификацию риска. Математическое моделирование прогноза позволило рассчитать, что добавление ШГР, ассоциированной с ИБС, к традиционной оценке сердечно-сосудистого риска позволит предотвратить 1 случай ИБС на 318 человек с промежуточным риском [4].

Tikkanen E, et al. (2013) продемонстрировали улучшение С-статистики (С-индекс 0,856 vs 0,851, $p = 0,002$) для прогнозирования ИБС с помощью ШГР из 28 ВНП при добавлении генетической информации к традиционным факторам риска (ФР) и семейному анамнезу ИБС. В исследование были включены 24124 участника из 4-х финских популяционных когорт. Было продемонстрировано, что 12% человек из группы промежуточного риска могли быть переклассифицированы в сторону более высокого риска с помощью созданной ШГР [5].

В работе Khera A, et al. (2016), включающей 55685 участников из 4 исследований: ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), WGHs (Women's Genome Health Study), BioImage и MDCS (Malmö Diet and Cancer Study), изучалась связь ШГР из 50 ВНП и образа жизни участников с развитием ИБС [6]. Было показано, что генетические

факторы и образ жизни были независимо связаны с предрасположенностью к ИБС. Среди участников с высоким генетическим риском здоровый образ жизни способствовал снижению ОР развития ИБС на 46% по сравнению с теми, кто нарушал правила здорового образа жизни. Результаты исследования наглядно продемонстрировали потенциальный вклад профилактических мероприятий у лиц с высоким генетическим риском [6].

В работе Pereira A, et al. (2018) представлена ШГР из 31 ВНП, ассоциированная с ИБС. В исследование было включено 2888 португальцев, из которых 1566 чел. имели ИБС [7]. Было показано, что для ROC-кривой, построенной на основе оценки сердечно-сосудистого риска с помощью традиционных ФР, площадь под ROC-кривой (AUC — Area Under the Curve) была равна 0,72, а при добавлении показателя генетического риска AUC увеличилась до 0,74, что свидетельствует об улучшении классической модели оценки риска при включении генетических данных [7].

В исследовании Elliott J, et al. (2020), в котором в ШГР включили >1 млн ВНП, было получено преимущество сочетанной оценки разных факторов и генетических данных для прогнозирования развития ИБС у 352660 чел. [8]. С-индекс для оценки с помощью только ШГР составил 0,61 (95% ДИ: 0,60–0,62), для модели, учитывающей ФР, — 0,76 (95% ДИ: 0,75–0,77), при добавлении к последней модели ШГР С-индекс увеличился до 0,78 (95% ДИ: 0,77–0,79) [8].

В работе Inoue M, et al. (2018) была создана ШГР из 1,7 млн ВНП, ассоциированных с ИБС; проанализировав 480 тыс. чел., авторы выявили 4-кратное ($OR = 4,17$, 95% ДИ: 3,97–4,38) увеличение риска для лиц из верхнего квинтиля ШГР по сравнению с нижним квинтилем [9].

В масштабном исследовании Khera A, et al. (2018) проводилась разработка и валидация ШГР с целью выявления лиц, имеющих риск развития заболевания, сопоставимый с риском у носителей определенных мутаций моногенных заболеваний [10]. Для разработки этих шкал использовались данные биобанка Соединенного Королевства (UK Biobank). Наибольшей предсказательной способностью по выявлению риска ИБС обладала ШГР, включающая 6630150 ВНП. Было установлено, что 8% населения имеют как минимум 3-кратный риск развития ИБС. И такая распространенность в 20 раз превышает частоту носительства редких моногенных мутаций с сопоставимым риском [10]. В другой работе Khera A, et al. (2019), проведя полногеномное секвенирование и применив описанную выше ШГР из >6 млн ВНП, сравнили лиц, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) в возрасте до 55 лет (2081 чел.), и группу контроля (3761 чел.) [11]. Риск развития раннего ИМ был одинаков у лиц

с семейной гиперхолестеринемией и у тех, у кого значение ШГР находилось на уровне верхних 5 перцентилей в распределении значений ШГР [11].

Опубликованные в настоящее время ШГР обладают невысокой, но статистически значимой прогностической ценностью в отношении риска развития ИБС. При этом исследователи отмечают, что для каждой популяции, вероятно, есть свой набор ВНП, наиболее точно характеризующих риск развития комплексного заболевания, в связи с чем требуется валидация ШГР с учетом этнических особенностей [12]. Данные о разработке ШГР, ассоциированной с ИБС, на выборке представителей российской популяции в литературе отсутствуют, в связи с чем целесообразным представляется оценить информативность ранее опубликованных ШГР на российской популяционной выборке.

Цель работы — исследование прогностической ценности ранее опубликованных ШГР ИБС, разработанных на выборках, включающих лиц европейского происхождения, у представителей российской популяции.

Материал и методы

Выборка исследования. В исследование вошли участники исследования АТЕРОГЕН-Иваново [13]. АТЕРОГЕН-Иваново — субисследование эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации), проводимого в Ивановской области (ЭССЕ-Иваново) [14]. Для анализа демографических и клинических характеристик участников исследования использовали данные, полученные во время анкетирования и обследования в рамках ЭССЕ-Иваново сразу после включения в исследование (в 2012–2013 гг) [14].

У лиц с диагнозом ИБС, согласно данным анкеты ЭССЕ-РФ (т.е. у лиц с эпидемиологическим диагнозом ИБС), проводили верификацию ИБС (196 чел.): у лиц с ИМ согласно положительному ответу на вопрос "Говорил ли вам врач, что у Вас имеется/имелся ИМ" и у лиц с ИБС согласно опроснику Роуза [15] в анкете ЭССЕ-РФ. На первом этапе была проанализирована медицинская документация пациентов с эпидемиологическим диагнозом ИБС. При наличии медицинской документации, подтверждающей наличие в анамнезе ИМ, реваскуляризации или коронароангиографии с данными о значимой атеросклеротической бляшке (со стенозом $\geq 50\%$) диагноз ИБС считали верифицированным. Диагноз ИМ устанавливали по данным медицинских документов в соответствии с 3-м универсальным определением ИМ [16]. Участники исследования, для которых отсутствовала медицинская информация, подтверждающая наличие ИБС, были приглашены на визит к кардиологу для оценки предтестовой вероятности ИБС и далее принятия решения о методе дообследования: тредмил-тест, стресс-эхокардиография или мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий. Двум пациентам с противопоказаниями для тредмил-теста и стресс-эхокардиографии была проведена МСКТ коронарных артерий в ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России.

Таблица 1

Перечень ШГР, включенных в анализ

ШГР	Количество ВНП, представленных в публикации	Количество генотипированных ВНП
Svennson T, et al. (2017) [17, 18]	50	43
Pereira A, et al. (2017) [7]	33	32
Hindieh W, et al. (2016) [19]	30	20
Ganna A, et al. (2013) [4]	387	386
Christiansen M, et al. (2017) [20]	46	39
Tikkanen E, et al. (2013) [5]	28	28
Antiochos P, et al. (2016) [21]	153	153
Antiochos P, et al. (2016) [21]	37	37
Antiochos P, et al. (2016) [21]	52	52
Theriault S, et al. (2018) [22]	182	179
Ripatti S, et al. (2010) [23]	13	12
Thanassoulis O, et al. (2012) [24]	13	13
Thanassoulis O, et al. (2017) [24]	29	27
Thanassoulis O, et al. (2012) [24]	102	85
Khera A, et al. (2016) [6]	50	34
Mega J, et al. (2015) [25]	27	26

Примечание: ВНП — вариант нуклеотидной последовательности, ШГР — шкала генетического риска.

В течение всего периода наблюдения ежегодно проводили сбор конечных точек. В данной работе оценивали коронарную комбинированную конечную точку (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нестабильная стенокардия, новый случай ИБС, реваскуляризация коронарных артерий) за период 2012–2020 гг. Случаи, выявленные при сборе конечных точек, подтверждали на основе данных медицинской документации.

Исследование одобрено Независимым Этическим Комитетом ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России. Все участники дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Выбор ШГР. В список отобранных для исследования ШГР, разработанных на европейских популяциях, вошли 16 ШГР, опубликованных до мая 2018 г, когда создавался дизайн использованной в работе диагностической панели для прогнозирования хронических неинфекционных заболеваний (таблица 1) [4–7, 17–25]. В исследование были включены только относительно небольшие ШГР, т.к. генотипирование проводилось с помощью таргетной панели, а не полногеномное секвенирование или генотипирование с использованием высокоплотных микрочипов с последующей импутацией.

Молекулярно-генетическое тестирование. Использовали цельную кровь с калиевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты (K_2 -ЭДТА), хранящуюся по регламенту биобанкирования в биобанке ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России. Геномную дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) выделяли из образцов цельной крови с использованием набора QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Германия). Концентрацию ДНК определяли на флуориметре eQubit 4.0 (Thermo Fisher Scientific, США) или спектрофотометре NanoDrop OneC (Thermo Fisher Scientific, США). Всем участникам исследования

Таблица 2

Клиническая характеристика исследуемых

Показатель	n=1685
Возраст, лет	50 [40; 57]
Мужской пол, n (%)	629 (37,3)
Индекс массы тела, кг/м ²	28,7±6,0
Общий холестерин, ммоль/л	5,54±1,20
Холестерин липопротеинов высокой плотности, ммоль/л	1,42±0,34
Холестерин липопротеинов низкой плотности, ммоль/л	3,28±1,14
Триглицериды, ммоль/л	1,23 [0,87; 1,82]
Глюкоза, ммоль/л	5,26 [4,93; 5,67]
Курение в анамнезе, n (%)	308 (18,3)
Текущее курение, n (%)	301 (17,9)
Статинотерапия в анамнезе, n (%)	122 (7,2)
ИБС, n (%)	52 (3,1)
Острое нарушение мозгового кровообращения, n (%)	35 (2,1)
Артериальная гипертензия, n (%)	1255 (74,5)
Сахарный диабет, n (%)	89 (5,3)

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца.

было выполнено секвенирование следующего поколения (NGS) с использованием таргетной панели, включавшей 16 отобранных для анализа ШГР ИБС. Библиотеки для таргетной панели 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 [26] на базе GATK 3.8 [27]. ШГР вычислены для генотипов каждого образца при помощи суммирования эффектов каждого ВНП (β -коэффициентов) из оригинальных исследований с учетом количества копий аллеля.

Статистический анализ. Статистический анализ проводили с помощью среды R 3.6.1 с открытым исходным кодом¹. Для оценки отклонения распределения от нормального использовали коэффициент непараметрической асимметрии Пирсона. Если параметр был унимодальным и имел непараметрическую асимметрию $<0,2$, то для него приводили среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$). При нарушении хотя бы одного из условий, для параметра приводили медиану и интерквартильный размах (Me [Q25; Q75]). Качественные показатели были описаны относительными частотами в процентах. Оценку различий между двумя независимыми выборками для непрерывных параметров проводили критерием Манна-Уитни. В работе использовали логистическую регрессию. Для оценки моделей в качестве метрики качества приме-

няли площадь под ROC-кривой (AUC). В многофакторной модели учитывали ключевые традиционные факторы риска ИБС (возраст, пол и курение). Уровень значимости для всех проверяемых гипотез принимали равным 0,05.

Результаты

В исследование включено 1685 чел., возраст которых составил 50 [40; 57] лет. У 3,1% участников исследования исходно была зарегистрирована ИБС. Клиническая характеристика участников исследования представлена в таблице 2.

Из 16 ШГР, включенных в анализ, только 2 ШГР преодолели порог статистической значимости в однофакторном анализе связи с ИБС: ШГР Ripatti S, et al. (2010) [23] и ШГР Thanassoulis G, et al. (2012) [24], состоящая из 13 ВНП (таблица 3). При этом наибольшая полученная AUC составила только 0,577. В многофакторной модели, включающей, помимо ШГР, возраст, пол и курение, 6 ШГР показали значимую связь с ИБС: диапазон полученных значений AUC составил 0,786–0,790 (таблица 3).

В многофакторной модели оценки отношения шансов (ОШ) наличия ИБС при увеличении балла ШГР на 1 SD для 6 исследуемых ШГР была получена значимая связь с ИБС (Svennson T, et al. (2017) [17, 18], Christiansen M, et al. (2017) [20], Theriault S, et al. (2018) [22], Ripatti S, et al. (2010) [23], Thanassoulis G, et al. (2012) из 13 и из 102 ВНП [24]), при этом ОШ варьировало в диапазоне 1,31–1,47 (таблица 4).

При сравнении лиц с ИБС и без ИБС по баллам ШГР только для ШГР Thanassoulis G, et al. (2012) из 13 ВНП были получены статистически значимые различия ($p=0,02$) (таблица 4).

При разделении исследуемой когорты на квинтили в зависимости от балла ШГР, две ШГР продемонстрировали значимые различия по частоте ИБС между верхним и нижним квинтилем: 2,1% (95% ДИ: 0,8–4,5) vs 7,3% (95% ДИ: 4,3–11,4) ($p=0,005$) при анализе с помощью ШГР Thanassoulis G, et al. (2012) из 13 ВНП и 2,1% (95% ДИ: 0,8–4,3) vs 5,7% (95% ДИ: 3,4–8,7) ($p=0,026$) при применении ШГР Theriault S, et al. (2018) (таблица 4).

За время наблюдения было зарегистрировано 45 конечных точек, из которых 16 — сердечно-сосудистая смерть. ОР наступления коронарной комбинированной конечной точки при увеличении балла ШГР на 1 SD с учетом кофакторов преодолело статистическую значимость для 9-и анализируемых ШГР и находилось в диапазоне 1,36–1,54 (таблица 4).

Обсуждение

На сегодняшний день широко известно, что ШГР, разработанная на популяции, отличной от исследуемого пациента, может не обладать для него прогностической ценностью, в связи с чем рекомендуется валидация ранее разработанных ШГР

¹ 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/> (14 November 2023).

Таблица 3

Прогностическая ценность ШГР в отношении развития ИБС

ШГР, количество ВНП	AUC для однофакторной модели	p	AUC для многофакторной модели	p
Svennson T, et al. (2017) [17, 18], 50	0,547 (0,478–0,616)	0,084	0,786 (0,734–0,838)*	0,03*
Pereira A, et al. (2017) [7], 31	0,539 (0,476–0,601)	0,199	0,782 (0,729–0,836)	0,073
Hindieh W, et al. (2016) [19], 30	0,536 (0,469–0,603)	0,269	0,775 (0,719–0,832)	0,409
Ganna A, et al. (2013) [4], 395	0,543 (0,480–0,607)	0,364	0,778 (0,724–0,833)	0,575
Christiansen M, et al. (2017) [20], 45	0,562 (0,498–0,625)	0,067	0,786 (0,732–0,840)*	0,021*
Tikkanen E, et al. (2013) [5], 28	0,550 (0,482–0,618)	0,061	0,784 (0,731–0,836)	0,096
Antiochos P, et al. (2016) [21], 153	0,537 (0,471–0,602)	0,241	0,777 (0,721–0,832)	0,131
Antiochos P, et al. (2016) [21], 38	0,531 (0,462–0,600)	0,291	0,773 (0,716–0,829)	0,383
Antiochos P, et al. (2016) [21], 53	0,537 (0,471–0,603)	0,173	0,776 (0,720–0,832)	0,163
Theriault S, et al. (2018) [22], 182	0,554 (0,494–0,614)	0,069	0,786 (0,733–0,839)*	0,016*
Ripatti S, et al. (2010) [23], 13	0,540 (0,473–0,607)*	0,027*	0,790 (0,739–0,841)*	0,008*
Thanassoulis O, et al. (2012) [24], 102	0,532 (0,464–0,601)	0,125	0,786 (0,731–0,841)*	0,011*
Thanassoulis O, et al. (2012) [24], 13	0,577 (0,517–0,636)*	0,025*	0,790 (0,738–0,843)*	0,008*
Thanassoulis O, et al. (2012) [24], 29	0,552 (0,486–0,618)	0,077	0,785 (0,731–0,840)	0,066
Khera A, et al. (2016) [6], 50	0,544 (0,478–0,610)	0,148	0,782 (0,729–0,836)	0,058
Mega J, et al. (2015) [25], 27	0,490 (0,425–0,554)	0,544	0,781 (0,727–0,835)	0,210

Примечание: * — выделены значения, для которых показана достоверная ассоциация, ВНП — вариант нуклеотидной последовательности, ШГР — шкала генетического риска, AUC — Area Under the Curve (площадь под ROC-кривой).

у представителей тех этнических групп, у которых планируется ее применять [12]. В настоящем исследовании продемонстрирована в целом низкая предсказательная способность ШГР ИБС (AUC для прогнозирования ИБС $\leq 0,577$), ранее разработанных на европейских популяционных выборках, у представителей российской популяции. Однако изучаемые ШГР демонстрируют разную предсказательную ценность.

Наилучшие показатели были получены для ШГР Thanassoulis G, et al. (2012) [24] из 13 ВНП. Именно эта ШГР, внося наибольший вклад в развитие ИБС (AUC=0,577), продемонстрировала значимую ассоциацию с ИБС при использовании разных подходов к анализу связи ШГР с ИБС: наибольшее увеличение ОШ наличия ИБС на 1 SD (на 1,47) при сравнении с другими ШГР; наибольший рост (с 2,1 до 7,3%) частоты ИБС у лиц верхнего квинтиля ШГР по сравнению с нижним квинтилем ШГР. Это была единственная ШГР, которая показала статистически значимое отличие по баллам ШГР лиц с ИБС от лиц без ИБС. Данная ШГР не преодолела порог статистической значимости при оценке ОР наступления коронарной комбинированной конечной точки ($p=0,065$), однако увеличение числа ВНП, включенных в ШГР, до 29 позволило достичь статистической значимости. В то же время по другим оцениваемым параметрам (ОШ наличия ИБС при увеличении балла ШГР на 1 SD, сравнение лиц с ИБС и без ИБС по баллу ШГР, сравнение лиц нижнего и верхнего квинтилей ШГР по распространенности ИБС) увеличение числа

ВНП, как и в исходной работе, не способствовало повышению прогностической ценности [24].

В настоящей работе удалось воспроизвести результаты Theriault S, et al. (2018) [22], которые представили ШГР из 182 ВНП: выявлено значимое повышение ОШ наличия ИБС в 1,37 раза на 1 SD ШГР, при том, что в исходной работе было показано увеличение данного показателя в 1,84 раза, в то же время важно учитывать, что исходно определялось ОШ наличия ранней ИБС [22]. Для других ШГР, для которых были получены статистически значимые данные по ОШ на 1 SD ШГР, в исходных работах данная метрика информативности ШГР отсутствует. Однако сравнение результатов с метаанализом Agbaedeng T, et al. (2021), где объединены результаты 49 исследований по изучению ШГР, ассоциированных с ИБС, у 979286 чел., указывает на то, что при валидации анализируемых в данной работе ШГР получены более низкие показатели ОШ [28]. В работе Agbaedeng T, et al. (2021) риск развития ИБС на 1 SD ШГР достоверно увеличивался в 1,46–1,67 раза, в зависимости от подхода к созданию ШГР, при этом в данной работе ОШ варьировало в диапазоне 1,31–1,47.

Обращает на себя внимание то, что, даже при отсутствии продемонстрированного вклада в развитие ИБС, большая доля изучаемых ШГР продемонстрировала связь с риском наступления коронарной комбинированной конечной точки.

Вопреки сформировавшемуся мнению относительно того, что предсказательная ценность ШГР зависит от количества включенных в нее ВНП [10], в данной работе не прослеживается связь, указыва-

Таблица 4

Предсказательная способность ШГР

ШГР, количество ВНП	ОШ наличия ИБС при увеличении балла ШГР на 1 SD (с учетом кофакторов)		Сравнение лиц с ИБС и без ИБС по баллу ШГР	Сравнение лиц нижнего и верхнего квантилей ШГР по распространенности ИБС			ОР наступления комбинированной точки при увеличении балла ШГР на 1 SD (с учетом кофакторов)	
	ОШ на 1 SD	p	p	Частота ИБС у лиц в нижнем квантиле ШГР, %	Частота ИБС у лиц в верхнем квантиле ШГР, %	p	ОР на 1 SD	p
Svensson T, et al. (2017) [17, 18], 50	1,31 (1,01-1,69)*	0,041*	0,16	4,17 (2,30-6,89)	6,55 (4,15-9,75)	0,23	1,47 (1,11-1,95)*	0,007*
Pereira A, et al. (2017) [7], 31	1,25 (0,96-1,62)	0,095	0,244	3,59 (1,87-6,19)	4,45 (2,51-7,24)	0,695	1,3 (0,98-1,73)	0,073
Hindieh W, et al. (2016) [19], 30	0,87 (0,66-1,14)	0,315	0,279	6,23 (3,90-9,37)	3,86 (2,07-6,51)	0,217	0,95 (0,7-1,29)	0,749
Ganna A, et al. (2013) [4], 395	1,14 (0,87-1,48)	0,335	0,193	2,97 (1,43-5,39)	4,75 (2,74-7,60)	0,317	1,54 (1,16-2,05)*	0,003*
Christiansen M, et al. (2017) [20], 45	1,39 (1,07-1,81)*	0,015*	0,064	3,56 (1,85-6,14)	5,06 (2,97-7,98)	0,351	1,54 (1,15-2,06)*	0,004*
Tikkanen E, et al. (2013) [5], 28	1,28 (0,99-1,67)	0,063	0,13	3,87 (2,08-6,53)	5,34 (3,20-8,31)	0,463	1,47 (1,09-1,97)*	0,01*
Antiochos P, et al. (2016) [21], 153	1,23 (0,95-1,6)	0,123	0,271	3,86 (2,07-6,51)	5,04 (2,97-7,95)	0,576	1,11 (0,82-1,49)	0,502
Antiochos P, et al. (2016) [21], 38	1,15 (0,89-1,5)	0,285	0,35	4,46 (2,52-7,26)	5,65 (3,44-8,69)	0,598	1,26 (0,94-1,68)	0,117
Antiochos P, et al. (2016) [21], 53	1,23 (0,95-1,6)	0,126	0,268	4,15 (2,29-6,87)	5,36 (3,21-8,33)	0,476	1,31 (0,98-1,75)	0,072
Theriault S, et al. (2018) [22], 182	1,37 (1,06-1,76)*	0,014*	0,103	2,08 (0,84-4,25)*	5,65 (3,44-8,69)*	0,026*	1,5 (1,15-1,96)*	0,003*
Ripatti S, et al. (2010) [23], 13	1,39 (1,09-1,74)*	0,006*	0,227	3,57 (1,86-6,16)	5,07 (2,98-8,00)	0,351	1,5 (1,18-1,91)*	0,001*
Thanassoulis O, et al. (2012) [24], 102	1,43 (1,1-1,88)*	0,008*	0,332	4,78 (2,75-7,64)	6,56 (3,87-10,30)	0,37	1,26 (0,94-1,69)	0,12
Thanassoulis O, et al. (2012) [24], 13	1,47 (1,12-1,95)*	0,007*	0,02*	2,10 (0,77-4,51)*	7,30 (4,31-11,42)*	0,005*	1,33 (0,98-1,81)	0,065
Thanassoulis O, et al. (2012) [24], 29	1,29 (0,99-1,69)	0,058	0,118	3,47 (1,74-6,12)	5,70 (3,07-9,55)	0,29	1,49 (1,11-1,99)*	0,008*
Khera A, et al. (2016) [6], 50	1,29 (0,99-1,67)	0,059	0,183	4,18 (2,30-6,91)	5,06 (2,97-7,98)	0,714	1,36 (1,02-1,82)*	0,035*
Mega J, et al. (2015) [25], 27	1,17 (0,9-1,52)	0,229	0,759	3,26 (1,64-5,77)	4,15 (2,29-6,87)	0,684	1,39 (1,05-1,85)*	0,023*

Примечание: * — выделены значения, для которых показана достоверная ассоциация, ВНП — вариант нуклеотидной последовательности, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОШ — отношение шансов, ШГР — шкала генетического риска, SD — стандартное отклонение, ОР — отношение рисков.

ющая на то, что чем больше ВНП, тем лучше, в то же время количество ВНП, включенных в исследуемые ШГР, не превышало нескольких сотен.

При создании ШГР имеются две составляющие, влияющие на ее предсказательную способность. Первое — это выбор ВНП, включаемых в ШГР. Второе — это подход к определению β -коэффициентов, или "весов", для каждого из ВНП [29]. ШГР обычно создаются с использованием "весов" из крупных исследований полногеномного поиска ассоциаций (genome-wide association studies — GWAS). Заимство-

вание β -коэффициентов из GWAS предполагает, что ВНП оказывают одинаковое влияние на риск заболевания во всех выборках одной и той же этнической принадлежности. Однако GWAS объединяют оценки из нескольких исследований, которые могут различаться по дизайну, диагностическим критериям, применяемым для интересующего заболевания. Даже когда идентифицированные в GWAS "веса" являются истинными, величина их эффекта может различаться в разных популяциях [30]. Предсказательная способность GWAS в выборках лиц неевропейского

происхождения ограничена различиями между популяциями по частотам аллелей и неравновесному сцеплению. Так, например, показано, что точность генетических предсказаний для разных популяций снижается практически линейно по мере увеличения различий между выборками вплоть до неверной интерпретации доброкачественных ВНП как ассоциированных с заболеванием [31]. По мере увеличения размеров выборок в GWAS, которые исчисляются сотнями тысяч, повышается их способность к выявлению редких генетических ассоциаций [32–34]. Крупные исследования с проведением секвенирования показали, что редкие варианты имеют более четкую географическую кластеризацию, чем распространенные варианты [35–37]. Ожидается, что редкие, ассоциированные с заболеваниями, варианты, могут быть применимы только для конкретных популяций [38–39]. Следует заметить, что работы с GWAS или ШГР, ассоциированными с ИБС, выполненными на выборках из российской популяции, ранее опубликованы не были. Большинство имеющихся на сегодняшний день ШГР разработаны на выборках, включающих жителей Европы. Khera AV, et al. (2019) протестировали ШГР, ассоциированную с ИБС и разработанную на представителях британского биобанка UK Biobank, на когорте из США. ШГР позволяла прогнозировать риск ИБС у представителей всех рас, однако наибольшая точность была получена именно для лиц белой расы [11]. На сегодняшний день исследования по репликации полигенных моделей риска в других популяциях продолжаются, разрабатываются стратегии для обеспечения воспроизводимости ШГР, в частности, путем повторного "взвешивания" и корректировки оценок [30]. Patel AP, et al. (2023) применили тактику разработки мультиэтнической ШГР на основе 1,3 млн ВНП. Созданная ШГР продемонстрировала значимую ассоциацию с ИБС не только у европейцев, но и у лиц латиноамериканского, азиатского и африканского происхождения, причем сила ассоциаций превзошла все доступные ранее опубликованные полигенные оценки связи с ИБС (ОШ на 1 SD составил 2,14 (95% ДИ: 2,10–2,19), $p < 0,001$ [40].

В 2023г Американская коллегия специалистов в области медицинской генетики и геномики опубликовала следующие положения относительно внедрения ШГР в клиническую практику [12]:

1. Оценка полигенного риска с помощью ШГР не позволяет поставить диагноз, но дает вероятностный прогноз повышенного клинического риска;

2. Низкий полигенный риск не исключает значительного риска рассматриваемого заболевания или состояния;

3. Если ШГР разработана на популяции, отличной от тестируемого пациента, то результаты могут иметь низкую прогностическую ценность для пациента;

4. Изолированное тестирование с помощью ШГР не является подходящим тестом для клинических ситуаций, когда имеется или подозревается моногенная этиология;

5. Перед тестированием врач с пациентом должны обсудить показания к определению полигенного риска, пациент должен быть проинформирован о том, как результаты оценки полигенного риска с помощью ШГР могут повлиять на тактику его лечения;

6. Тактика лечения пациента с помощью ШГР должна быть основана на фактических данных, однако в настоящее время имеется ограниченное количество доказательств в поддержку использования ШГР в клинической практике.

Таким образом, ШГР, валидированные у представителей российской популяции, могут потенциально быть применены в клинической практике, но с тем условием, что и врач, и пациент четко понимают ограниченную информативность и надежность полученных с помощью ШГР результатов [12]. Валидация шкал, разработанных на европейских выборках, у представителей российской популяции, представленная в настоящей работе, с одной стороны, является важным звеном в развитии генетики комплексных заболеваний в России, а с другой — ввиду низкой прогностической ценности исследуемых шкал, указывает на то, что пока недостаточно накоплено научных данных, позволяющих внедрить методы генетического исследования для оценки риска развития многофакторных заболеваний в практическое здравоохранение.

Ограничения исследования. В исследовании были оценены ШГР с небольшим набором ВНП, не превышающим несколько сотен. Ограничительным моментом для получения статистически значимых результатов мог послужить и небольшой размер выборки больных ИБС.

Заключение

Впервые в России проведена валидация 16 ШГР ИБС, ранее разработанных на выборках, включающих лиц европейского происхождения. Результаты были воспроизведены только для нескольких исследуемых ШГР ИБС. Валидированные у представителей российской популяции ШГР могут найти потенциальное применение в клинической практике, но с тем условием, что и врач, и пациент четко понимают ограниченную информативность и надежность полученных с помощью ШГР результатов.

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

Литература/References

- Choi SW, Mak TS, O'Reilly PF. Tutorial: a guide to performing polygenic risk score analyses. *Nat Protoc.* 2020;15(9):2759-72. doi:10.1038/s41596-020-0353-1.
- Wienke A, Herskind AM, Christensen K, et al. The heritability of CHD mortality in danish twins after controlling for smoking and BMI. *Twin Res Hum Genet.* 2005;8(1):53-9. doi:10.1375/1832427053435328.
- Zdravkovic S, Wienke A, Pedersen NL, et al. Heritability of death from coronary heart disease: a 36-year follow-up of 20966 Swedish twins. *J Intern Med.* 2002;252(3):247-54. doi:10.1046/j.1365-2796.2002.01029.x.
- Ganna A, Magnusson PK, Pedersen NL, et al. Multilocus genetic risk scores for coronary heart disease prediction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33(9):2267-72. doi:10.1161/ATVBAHA.113.301218.
- Tikkanen E, Havulinna AS, Palotie A, et al. Genetic risk prediction and a 2-stage risk screening strategy for coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33(9):2261-6. doi:10.1161/ATVBAHA.112.301120.
- Khera AV, Emdin CA, Drake I, et al. Genetic Risk, Adherence to a Healthy Lifestyle, and Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2016; 375(24):2349-58. doi:10.1056/NEJMoa1605086.
- Pereira A, Mendonça MI, Borges S, et al. Genetic Risk Analysis of Coronary Artery Disease in a Population-based Study in Portugal, Using a Genetic Risk Score of 31 Variants. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(1):50-61. doi:10.5935/abc.20180107.
- Elliott J, Bodinier B, Bond TA, et al. Predictive Accuracy of a Polygenic Risk Score-Enhanced Prediction Model vs a Clinical Risk Score for Coronary Artery Disease. *JAMA.* 2020;323(7):636-45. doi:10.1001/jama.2019.22241.
- Inouye M, Abraham G, Nelson CP, et al. Genomic Risk Prediction of Coronary Artery Disease in 480,000 Adults: Implications for Primary Prevention. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(16):1883-93. doi:10.1016/j.jacc.2018.07.079.
- Khera AV, Chaffin M, Aragam KG, et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet.* 2018;50(9):1219-24. doi:10.1038/s41588-018-0183-z.
- Khera AV, Chaffin M, Zekavat SM, et al. Whole-Genome Sequencing to Characterize Monogenic and Polygenic Contributions in Patients Hospitalized With Early-Onset Myocardial Infarction. *Circulation.* 2019;139(13):1593-602. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035658.
- Abu-El-Haija A, Reddi HV, Wand H, et al. The clinical application of polygenic risk scores: A points to consider statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* 2023;25(5):100803. doi:10.1016/j.gim.2023.100803.
- Meshkov AN, Boytsov SA, Ershova AI, et al. The ATHEROGEN-IVANOVO trial "Investigation of the specific features of the development and progression of ATHEROsclerosis at various sites, including those with a view to the GENetic and epigenetic cardiovascular risk factors — the ESSE-IVANOVO substudy" — design, bioinformation analysis algorithms, and exome sequencing results in pilot group patients. *Profilakticheskaya Meditsina.* 2013;16(6):11-20. (In Russ.) Мешков А.Н., Бойцов С.А., Ершова А.И. и др. Исследование АТЕРОГЕН-ИВАНОВО "Изучение особенностей развития и прогрессирования АТЕРОсклероза различной локализации, в том числе с учетом ГЕНетических и эпигенетических факторов сердечно-сосудистого риска — субисследование ЭССЕ-ИВАНОВО" — дизайн, алгоритм. *Профилактическая медицина.* 2013;16(6):11-20.
- 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):25-34. (In Russ.) 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):25-34.
- Rose G. Variability of angina. Some implications for epidemiology. *Br J Prev Soc Med.* 1968;22(1):12-5. doi:10.1136/jech.22.1.12.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2012;33(20):2551-67. doi:10.1093/eurheartj/ehs184.
- Svensson T, Kitlinski M, Engström G, et al. A genetic risk score for CAD, psychological stress, and their interaction as predictors of CAD, fatal MI, non-fatal MI and cardiovascular death. *PLoS One.* 2017;12(4):e0176029. doi:10.1371/journal.pone.0176029.
- Tada H, Melander O, Louie JZ, et al. Risk prediction by genetic risk scores for coronary heart disease is independent of self-reported family history. *Eur Heart J.* 2016;37(6):561-7. doi:10.1093/eurheartj/ehv462.
- Hindieh W, Pilote L, Cheema A, et al. Association Between Family History, a Genetic Risk Score, and Severity of Coronary Artery Disease in Patients With Premature Acute Coronary Syndromes. *ATVB.* 2016;36(6):1286-92. doi:10.1161/ATVBAHA.115.306944.
- Cristiansen MK, Nyegaard Mette, Pedersen LN, et al. A 45-SNP genetic risk score is increased in early-onset coronary artery disease but independent of familial disease clustering. *Atherosclerosis.* 2017;257:172-8. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.01.010.
- Antiochos P, Marques-Vidal P, McDaid A, et al. Association between parental history and genetic risk scores for coronary heart disease prediction: The population-based CoLaus study. *Atherosclerosis.* 2016;244:59-65. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.10.104.
- Theriault S, Lali R, Chong M, et al. Polygenic Contribution in Individuals With Early-Onset Coronary Artery Disease. *Circ Genom Precis Med.* 2018;11(1):e001849. doi:10.1161/CIRCGEN.117.001849.
- Ripatti S, Tikkanen E, Orho-Melander M, et al. A multilocus genetic risk score for coronary heart disease: case-control and prospective cohort analyses. *Lancet.* 2010;376(9750):1393-400. doi:10.1016/S0140-6736(10)61267-6.
- Thanassoulis G, Peloso GM, Pencina MJ, et al. A genetic risk score is associated with incident cardiovascular disease and coronary artery calcium: the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Genet.* 2012;5(1):113-21. doi:10.1161/CIRCGENETICS.111.961342.
- Mega JL, Stitzel NO, Smith JG, et al. Genetic risk, coronary heart disease events, and the clinical benefit of statin therapy: an analysis of primary and secondary prevention trials. *Lancet.* 2015;385(9984):2264-71. doi:10.1016/S0140-6736(14)61730-X.
- Ramensky VE, Ershova AI, Zaichenoka M, et al. Targeted sequencing of 242 clinically important genes in the Russian population from the Ivanovo region. *Frontiers in genetics.* 2021;12:709419. doi:10.3389/fgene.2021.709419.
- Van der Auwera, Geraldine A, O'Connor B. Genomics in the cloud: using Docker, GATK, and WDL in Terra. O'Reilly Media. 2020. p 467. ISBN 9781491975190.
- Agbaedeng TA, Noubiap JJ, Mofo Mato EP, et al. Polygenic risk score and coronary artery disease: A meta-analysis of 979,286 participant data. *Atherosclerosis.* 2021;333:48-55. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2021.08.020.
- Chatterjee N, Shi J, García-Closas M. Developing and evaluating polygenic risk prediction models for stratified disease prevention. *Nat Rev Genet.* 2016;17(7):392-406. doi:10.1038/nrg.2016.27.

30. Janssens ACJW. Validity of polygenic risk scores: are we measuring what we think we are? *Hum Mol Genet.* 2019;28(R2): R143-50. doi:10.1093/hmg/ddz205.
31. Scutari M, Mackay I, Balding D. Using Genetic Distance to Infer the Accuracy of Genomic Prediction. *PLoS Genet.* 2016;12(9): e1006288. doi:10.1371/journal.pgen.1006288.
32. Muñoz M, Pong-Wong R, Canela-Xandri O, et al. Evaluating the contribution of genetics and familial shared environment to common disease using the UK Biobank. *Nat Genet.* 2016;48(9): 980-3. doi:10.1038/ng.3618.
33. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature.* 2014;511(7510):421-7. doi:10.1038/nature13595.
34. Wood AR, Esko T, Yang J, et al. Defining the role of common variation in the genomic and biological architecture of adult human height. *Nat Genet.* 2014;46(11):1173-1186. doi:10.1038/ng.3097.
35. Walter K, Min JL, et al. The UK10K project identifies rare variants in health and disease. *Nature.* 2015;526(7571):82-90. doi:10.1038/nature14962.
36. Gravel S, Henn BM, Gutenkunst RN, et al. Demographic history and rare allele sharing among human populations. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(29):11983-8. doi:10.1073/pnas.1019276108.
37. Mathieson I, McVean G. Differential confounding of rare and common variants in spatially structured populations. *Nat Genet.* 2012;44(3):243-6. doi:10.1038/ng.1074.
38. Do R, Kathiresan S, Abecasis GR. Exome sequencing and complex disease: practical aspects of rare variant association studies. *Hum Mol Genet.* 2012;21(R1):R1-9. doi:10.1093/hmg/ddz387.
39. Lek M, Karczewski KJ, Minikel EV, et al. Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans. *Nature.* 2016;536(7616):285-91. doi:10.1038/nature19057.
40. Patel AP, Wang M, Ruan Y, et al. A multi-ancestry polygenic risk score improves risk prediction for coronary artery disease. *Nat Med.* 2023;29(7):1793-803. doi:10.1038/s41591-023-02429-x.

Клинический случай эндоваскулярного лечения электрод-ассоциированного синдрома верхней полой вены после имплантации электрокардиостимулятора

Фещенко Д. А., Капериз К. В., Руденко Б. А., Шукуров Ф. Б., Васильев Д. К., Давтян К. В., Тарасов А. В., Труфанова Е. А., Талиуридзе М. Т.

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

В основе развития синдрома верхней полой вены (СВПВ) лежит нарушение венозного оттока от головы, шеи, конечностей и верхней половины туловища в правое предсердие вследствие стенозирования или полной обструкции верхней полой вены (ВПВ). Повышение венозного давления в ВПВ и отсутствие своевременного лечения приводит не только к серьезным осложнениям, но и к летальному исходу. За последние годы этиология СВПВ резко изменилась, главным образом из-за увеличения количества имплантируемых внутрисосудистых устройств (центральные венозные катетеры, электрокардиостимуляторы, дефибрилляторы и др. устройства). Эндоваскулярные методы получили широкое применение в лечении пациентов с СВПВ. В первую очередь этому способствовали малоинвазивность вмешательства, высокий технический успех операции (восстановление просвета вены) и быстрое наступление клинического улучшения. Пациенты, у которых СВПВ развился после имплантации устройств, преимущественно молодого возраста и имеют более высокую продолжительность жизни. При выборе метода лечения крайне важно учитывать эти факторы и отдавать предпочтение тем методам, которые позволяют обеспечить долгосрочный эффект с наименьшим количеством возможных осложнений. В статье представлен клинический случай эндоваскулярного лечения пациентки с окклюзией ВПВ, развившейся

спустя 9 лет после имплантации электрокардиостимулятора, с применением методов внутрисосудистой визуализации.

Ключевые слова: синдром верхней полой вены, электрод-ассоциированный синдром верхней полой вены, ангиопластика верхней полой вены, стентирование верхней полой вены, экстракция электродов, имплантируемые устройства.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 06/11-2023

Рецензия получена 13/12-2023

Принята к публикации 21/12-2023



Для цитирования: Фещенко Д. А., Капериз К. А., Руденко Б. А., Шукуров Ф. Б., Васильев Д. К., Давтян К. В., Тарасов А. В., Труфанова Е. А., Талиуридзе М. Т. Клинический случай эндоваскулярного лечения электрод-ассоциированного синдрома верхней полой вены после имплантации электрокардиостимулятора. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(12):3850. doi:10.15829/1728-8800-2023-3850. EDN DUFAW

Endovascular treatment of lead-related superior vena cava syndrome after pacemaker implantation

Feshchenko D. A., Kaperiz K. V., Rudenko B. A., Shukurov F. B., Vasiliev D. K., Davtyan K. V., Tarasov A. V., Trufanova E. A., Taliouridze M. T. National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Superior vena cava syndrome (SVCS) is due to impaired venous outflow from the head, neck, limbs and upper half of the body into the right atrium due to stenosis or complete obstruction of the superior vena cava (SVC). Increased venous pressure in the SVC and lack of timely treatment leads not only to serious complications, but also to death. In recent years, the etiology of SVCS has changed dramatically, mainly due to an increase in the number of implanted intravascular

devices (central venous catheters, pacemakers, defibrillators, and other devices). Endovascular methods have become widely used in the treatment of patients with SVCS. This was primarily due to the minimally invasive nature of the intervention, the high technical success of the operation and the rapid onset of clinical improvement. Patients who develop SVCS after device implantation are predominantly younger and have a longer life expectancy. When choosing a treatment method,

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: dasha.feshchenko@icloud.com

[Фещенко Д. А.* — м.н.с. отдела инновационных эндоваскулярных методов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, зав. операционным блоком, ORCID: 0000-0003-3851-4544, Капериз К. А. — м.н.с. отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях, зав. сосудистым отделением, ORCID: 0000-0002-8411-8609, Руденко Б. А. — д.м.н., врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, руководитель отдела инновационных эндоваскулярных методов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0003-0346-9069, Шукуров Ф. Б. — к.м.н., с.н.с. отдела инновационных эндоваскулярных методов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-7307-1502, Васильев Д. К. — к.м.н., н.с. отдела инновационных эндоваскулярных методов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0003-2602-5006, Давтян К. В. — д.м.н., доцент, руководитель отдела нарушений сердечного ритма и проводимости, ORCID: 0000-0003-3788-3997, Тарасов А. В. — д.м.н., зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0003-4277-1711, Труфанова Е. А. — врач-кардиолог отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0009-0000-2315-9194, Талиуридзе М. Т. — клинический ординатор отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0002-5341-6275].

it is extremely important to take these factors into account and give preference to methods providing a long-term effect with the fewest possible complications. The article presents a case of endovascular treatment of a patient with SVCS occlusion, which developed 9 years after pacemaker implantation, using intravascular imaging methods.

Keywords: superior vena cava syndrome, lead-related superior vena cava syndrome, superior vena cava angioplasty, superior vena cava stenting, lead extraction, implantable devices.

Relationships and Activities: none.

Feshchenko D.A.* ORCID: 0000-0003-3851-4544, Kaperiz K.V. ORCID: 0000-0002-8411-8609, Rudenko B.A. ORCID: 0000-0003-0346-9069, Shukurov F.B. ORCID: 0000-0001-7307-1502, Vasiliev D.K. ORCID: 0000-0003-2602-5006, Davtyan K.V. ORCID: 0000-0003-3788-3997,

Tarasov A.V. ORCID: 0000-0003-4277-1711, Trufanova E.A. ORCID: 0009-0000-2315-9194, Taliouridze M.T. ORCID: 0000-0002-5341-6275.

*Corresponding author: dasha.feshenko@icloud.com

Received: 06/11-2023

Revision Received: 13/12-2023

Accepted: 21/12-2023

For citation: Feshchenko D. A., Kaperiz K. V., Rudenko B. A., Shukurov F. B., Vasiliev D. K., Davtyan K. V., Tarasov A. V., Trufanova E. A., Taliouridze M. T. Endovascular treatment of lead-related superior vena cava syndrome after pacemaker implantation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(12):3850. doi:10.15829/1728-8800-2023-3850. EDN DUFDW

ВПВ — верхняя полая вена, ВСУЗИ — внутрисосудистое ультразвуковое исследование, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, КПС — кавально-предсердное соустье, СВПВ — синдром верхней полой вены, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, ЭКС — электрокардиостимулятор.

Ключевые моменты

- Синдром (СВПВ) верхней полой вены (ВПВ) возникает вследствие обструкции кровотока по системе ВПВ; его основной причиной является прогрессирование злокачественного новообразования грудной клетки. Однако стоит помнить, что в 3% случаев СВПВ может развиваться после имплантации внутрисосудистых устройств (электрокардиостимулятора, имплантируемого кардиовертер-дефибриллятора и др.), так называемый электрод-ассоциированный СВПВ.
- При СВПВ встречаются как специфические, так неспецифические проявления: отек верхних конечностей и лица, одышка, кашель, расширение вен грудной клетки и шеи. Своевременная диагностика электрод-ассоциированного СВПВ позволяет определиться с характером и объемом поражения и выбрать наиболее оптимальный вариант лечения.
- Основным методом лечения СВПВ являются эндоваскулярные технологии (ангиопластика и стентирование ВПВ).

Key messages

- Superior vena cava (SVC) syndrome (SVCS) occurs due to SVC flow obstruction. The main cause is the progression of chest cancer. In 3% of cases, SVCS can develop after implantation of intravascular devices (pacemaker, implantable cardioverter-defibrillator, etc.), the so-called lead-related SVCS.
- In SVCS, there are following specific and non-specific manifestations: edema of the upper limbs and face, shortness of breath, cough, and dilation of chest and neck veins. Timely diagnosis of lead-related SVCS allows one to determine the nature and extent of the lesion and choose the most optimal treatment option.
- The main treatment method for SVCS is endovascular technologies (angioplasty and SVC stenting).

Введение

Частота развития синдрома (СВПВ) верхней полой вены (ВПВ) составляет 0,005% от общей популяции населения и в большинстве случаев (до 70%) является осложнением прогрессирования злокачественного новообразования [1]. Однако увеличения количества имплантаций внутрисосудистых устройств различного применения привело к увеличению случаев развития доброкачественных форм СВПВ [2].

К традиционным методам лечения СВПВ относятся лучевая терапия, химиотерапия и хирур-

гическое открытое вмешательство [3]. Большую популярность в последние два десятилетия приобрело использование эндоваскулярных методов (ангиопластика, стентирование), которые к настоящему моменту стали основным вариантом лечения [3-5].

Внедрение в клиническую практику эндоваскулярных технологий позволило при малой инвазивности операции достигать быстрого клинического эффекта: купирования симптомов венозной гипертензии и улучшения качества жизни пациентов непосредственно после операции. Спектр чрес-

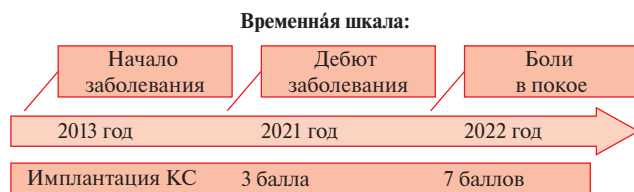


Рис. 1 Хронология течения болезни.

Примечание: оценка тяжести симптомов СВПВ в баллах по шкале Kishi. КС — кардиостимулятор, СВПВ — синдром верхней полой вены.

кожных вмешательств, применяемых при СВПВ, расширяется и на сегодняшний день включает в себя баллонную ангиопластику и стентирование с возможностью использования внутрисосудистой визуализации, направленный катетерный тромболизис, механическую тромбэкстракцию и др.

Клинический случай

Информация о пациенте

Пациентка, 23 лет, русская, проживает в поселке Красное-на-Волге, поступила в отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма и электрокардиостимуляции ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России в плановом порядке в сентябре 2022г с клиникой СВПВ.

Пациентка предъявляла жалобы на выраженное ощущение сдавления в лобной и височной областях головы в положении лежа на спине и при наклонах туловища вперед, что сопровождалось набуханием вен в области лба и висков. Девушку также беспокоили колющие боли в левой половине грудной клетки, иррадиирующие в правую половину грудной клетки и нижнюю треть грудины, возникающие в покое, длительные, проходящие самостоятельно.

Из анамнеза известно, что в 2013г в возрасте 14 лет впервые была выявлена синусовая брадикардия, по поводу чего проходила обследование по месту жительства. При электрокардиографии (ЭКГ) диагностирована полная атриовентрикулярная блокада. Синкопальных состояний не отмечала, периодически жаловалась на выраженную слабость, головокружения, развивающиеся на фоне ортостатизма или без каких-либо провоцирующих факторов. Было проведено холтеровское мониторирование ЭКГ, на котором в течение суток регистрировалась полная атриовентрикулярная блокада, средняя дневная частота сердечных сокращений (ЧСС) составляла 44 уд./мин. Средняя ночная ЧСС 31 уд./мин. В соответствии с актуальными на тот момент рекомендациями в октябре 2013г пациентке была проведена имплантация постоянного электрокардиостимулятора (ЭКС). После имплантации в течение 8 лет чувствовала себя удовлетворительно.

Весной 2021г девушка заболевает новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome COronaVirus 2) (вирус иден-

тифицирован). Вышеописанные симптомы стали появляться осенью 2021г, что ухудшало качество жизни пациентки. В июне 2022г в связи с прогрессированием тяжести симптомов была направлена в наш центр для обследования и выбора дальнейшей тактики лечения. По данным эхокардиографии отмечается ускорение кровотока в ВПВ в месте впадения в правое предсердие. В связи с начинающимся истощением источника питания ЭКС была рекомендована смена ЭКС в плановом порядке (рисунок 1).

Результат физикального осмотра

При физикальном осмотре кожные покровы обычной окраски и влажности. Лимфатические узлы не увеличены. При осмотре в утренние часы обращает на себя внимание выраженная отечность лица, уменьшающаяся во второй половине дня, контурирование вен лица и верхней половины туловища при горизонтальном положении тела.

Предварительный диагноз

Пациентке, исходя из имеющихся данных и выписок из истории болезни, выставлен следующий клинический диагноз:

Основное заболевание: Нарушения проводимости сердца: Полная атриовентрикулярная блокада III ст. Имплантация двухкамерного ЭКС Adapta ADDR01 от 24.10.2013.

Конкурирующее заболевание: СВПВ. Стеноз левой подключичной вены — 70%. Окклюзия ВПВ в области впадения в правое предсердие.

Сопутствующее заболевание: Сколиоз поясничного отдела позвоночника.

Диагностическая оценка

ЭКГ: Р-синхронизированная желудочковая стимуляция с ЧСС 70 уд./мин.

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки: ВПВ имеет умеренно неравномерный просвет — наибольший на уровне дуги аорты 16×17,5 мм, наименьший на уровне бифуркации легочного ствола 11×10 мм, на уровне впадения в правое предсердие 19×12 мм, контрастируется без наличия дефектов, проходимость на уровне сужения сохранена. Выше участка сужения в ВПВ впадает расширенная до 16 мм непарная вена. Непарная и полунепарная вены расширены на всем протяжении до 15 и 6,5 мм, соответственно, контрастируются равномерно, отмечается активный сброс контрастного вещества в данные вены из ВПВ в начале внутривенного введения. В брюшной полости непарная вена дренируется в нижнюю полую вену (рисунок 2 А, Б).

Флебография: слева отмечается сужение левой подключичной вены до 70%, также визуализируются 2 электрода в просвете подключичной вены и ВПВ. При выполнении контрастирования ВПВ отмечается окклюзия в области впадения в правое предсердие с просветом 1 мм (рисунок 3).

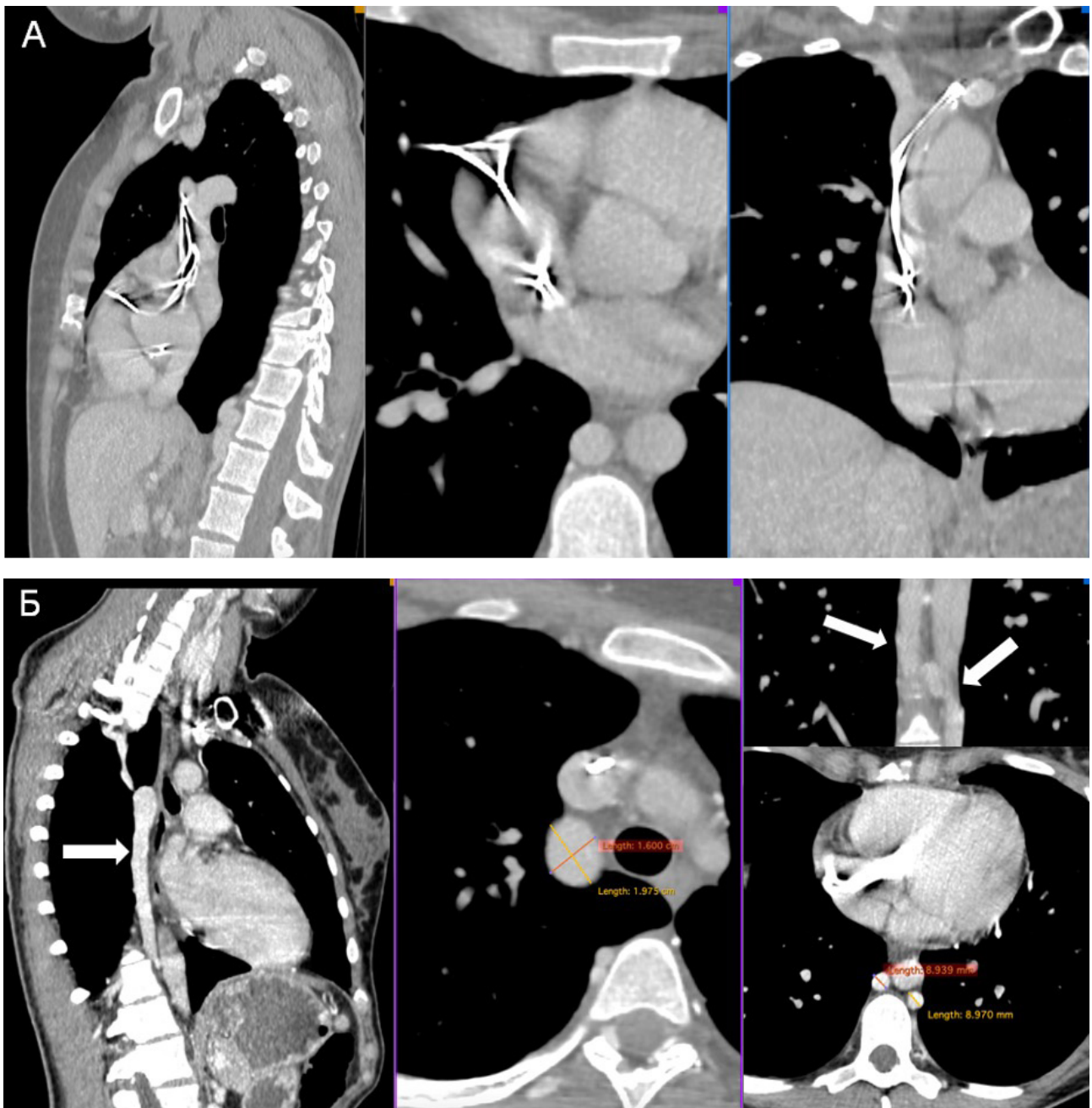


Рис. 2 А. Непарная вена расширена на всем протяжении до 11,5 мм, полунепарная вена — 5 мм (ранее 15 и 6,5 мм, соответственно), контрастируют равномерно, Б.

Дуплексное сканирование нижней полой вены, вен таза и нижних конечностей: признаков сужения тромбоза не выявлено. Вены подкожной венозной системы без явных признаков варикозной трансформации. Клапанной и перфорантной несостоятельности не обнаружено.

Клинический диагноз

Основное заболевание: СВПВ. Стеноз левой подключичной вены — 70%. Окклюзия ВПВ в области впадения в правое предсердие. Ангиопластика кавально-предсердного соустья (КПС) от 28.09.2022.

Нарушение проводимости сердца: Полная атриовентрикулярная блокада III ст. Имплантация двухкамерного ЭКС Adapta ADDR01 от 24.10.2013г.

Сопутствующее заболевание: Сколиоз поясничного отдела позвоночника.

Дифференциальная диагностика

Клиническая картина пациентов с СВПВ столь специфична, что дифференциальная диагностика ограничена. Первоначальная жалоба пациентки была на выраженные головные боли при поворотах и наклонах головы, в связи с чем девушка обратилась за медицинской помощью к неврологу.

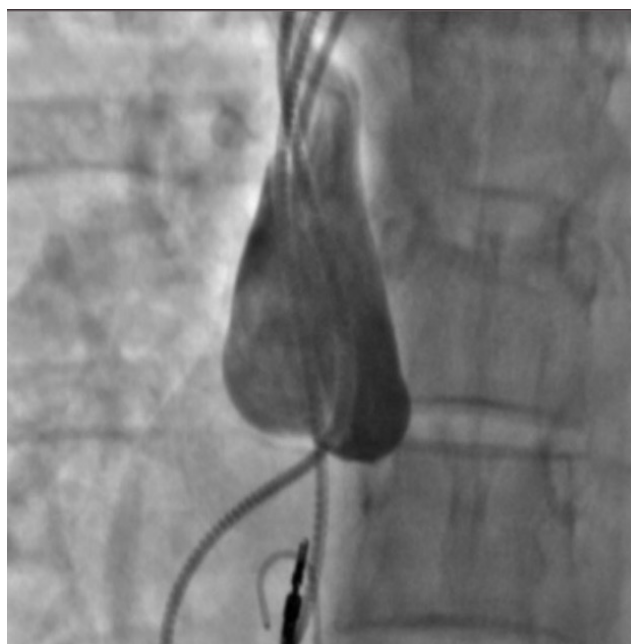


Рис. 3 Окклюзия ВПВ в области впадения в правое предсердие.
Примечание: ВПВ — верхняя полая вена.

Детальный осмотр невролога с проведением дополнительных проб определил церебральный характер болевого синдрома как проявление осложнения основного заболевания, после чего пациентка была направлена к кардиологу. На основании четкой связи болей и набухания вен головы и шеи в зависимости от положения тела был заподозрен СВПВ.

Медицинское вмешательство

Пациентка была консультирована рентгеноваскулярным хирургом для решения дальнейшей тактики лечения. Было принято решение провести ангиопластику КПС с использованием интраоперационного внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ).

При полной обструкции предпочтительнее иметь несколько доступов для контрастирования как проксимального участка, так и дистального [3].

Поэтому было принято решение под местной анестезией провести пункцию правой бедренной вены с установлением интродьюсера 8F и левой кубитальной вены с установлением интродьюсера 6F. Катетер-гид установлен в нижней трети ВПВ. На контрольной флебограмме подтверждается окклюзия КПС (рисунок 3).

Периферический проводник из кубитального доступа проведен через зону окклюзии в правый желудочек и легочный ствол. Выполнена баллонная ангиопластика пораженного участка сначала коронарными баллонными катетерами с максимальным диаметром до 4 мм, затем периферическими баллонными катетерами с максимальным диаметром до 12 мм (рисунок 4).

Для уточнения остаточного стеноза было принято решение провести ВСУЗИ через бедренный доступ, по данным которого остаточный стеноз КПС составил <30% (рисунок 5).

Учитывая хорошее восстановление сброса из правой полой вены в правое предсердие, уменьшение давления в ВПВ с 24 до 10 мм рт.ст. и отсутствие интраоперационных осложнений, было решено закончить операцию (рисунок 6).

Динамика и исходы

После проведения ангиопластики КПС отмечалась регрессия симптомов. Ранний послеоперационный период протекал без особенностей. В результате лечения отмечается положительная динамика в виде отсутствия цефалгии при движении головой и пастозности лица. Даны рекомендации о модификации образа жизни, назначена антитромботическая терапия (новый оральные антикоагулянт + ацетилсалициловая кислота) на 6 мес. с последующим решением вопроса о ее пролонгации.

При контрольном осмотре через 3, 6 и 12 мес. пациентка жалоб не предъявляла, повторных госпитализаций и рецидивов клиники синдрома ВПВ не было. По результатам контрольной МСКТ проходимость КПС сохранена, диаметр непарной и полунепарной вен уменьшился вдвое (рисунок 7).

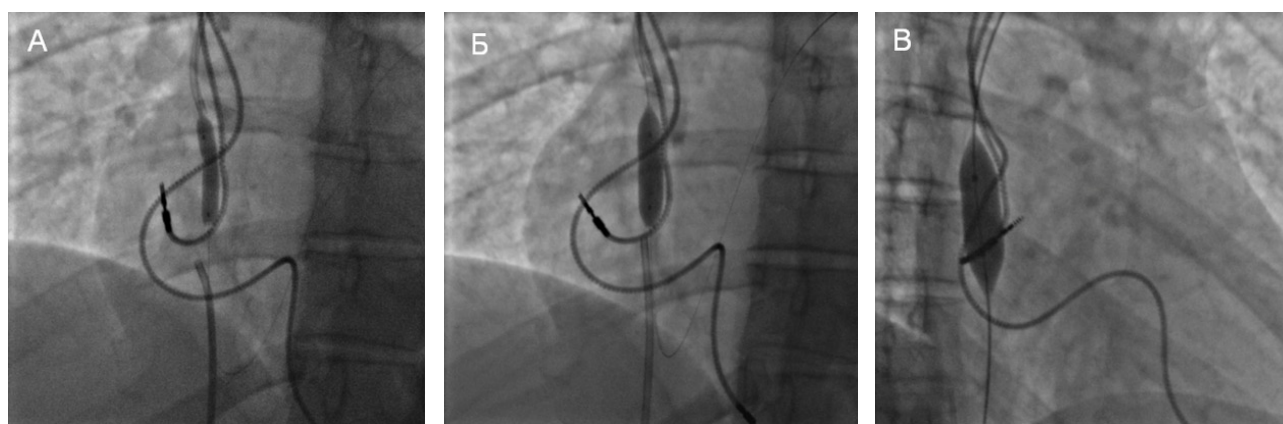


Рис. 4 А — Ангиопластика коронарным баллонным катетером. Б, В — Ангиопластика периферическим баллонным катетером.

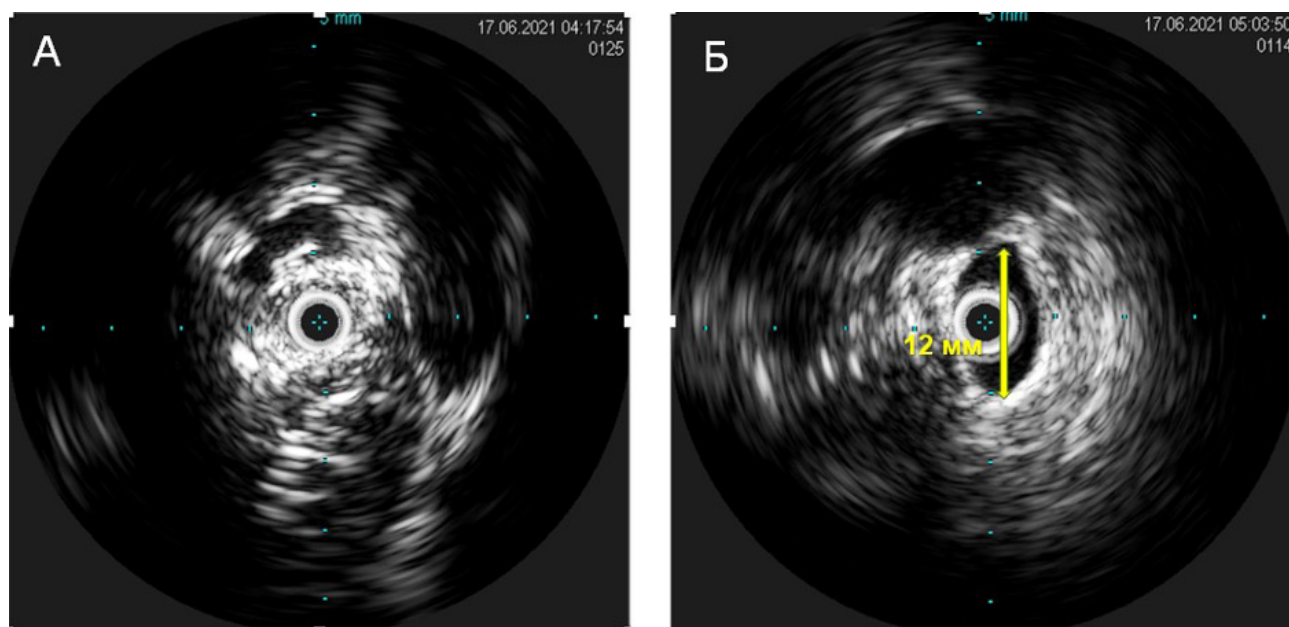


Рис. 5 Внутрисосудистая ультразвуковая визуализация КПС. Слева изображение соустья после преддилатации баллонным катетером 2 мм (датчик УЗИ полностью обтурирует просвет соустья). Справа — финальный результат после баллонной ангиопластики.
Примечание: КПС — кавально-предсердное соустье, УЗИ — ультразвуковое исследование.

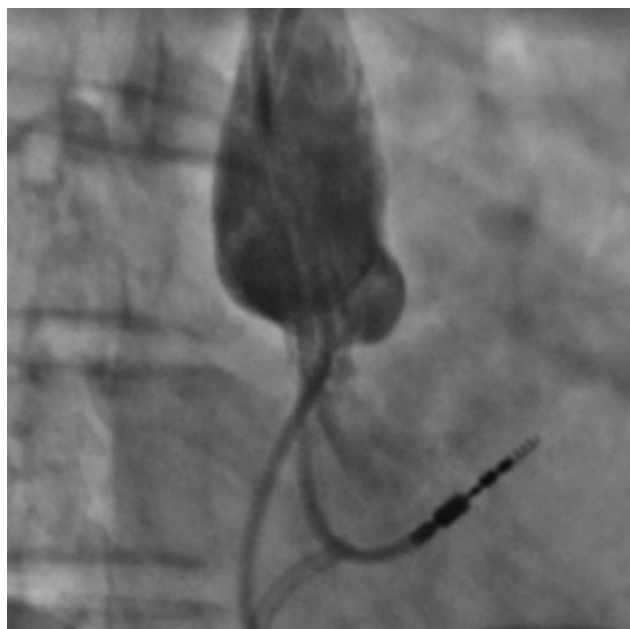


Рис. 6 Флебограмма конечного результата ангиопластики ВПВ.
Примечание: ВПВ — верхняя полая вена.

Обсуждение

Электрод-ассоциированная венозная обструкция является одним из осложнений имплантации электрокардиостимуляторов или дефибрилляторов (ИКД). В последние десятилетия частота имплантации кардиостимуляторов и ИКД существенно выросла благодаря усовершенствованию технологий и расширению показаний для первичной про-

филактики внезапной смерти и лечения сердечной недостаточности.

У 30% пациентов после имплантации устройств наблюдается бессимптомный стеноз >50% ВПВ и ее основных притоков, у 10% — полная окклюзия [6]. Окклюзирующее поражение ВПВ развивается в 1% случаев [6]. В структуре этиологических причин развития СВПВ на долю электрод-ассоциированного СВПВ приходится до 30% случаев [3].

Оценка степени обструкции ВПВ и объема поражения проводится на основе классификации, предложенной Stanford W и Doty DB [7]. Исходя из ее типа, определяется объем хирургического лечения.

Показаниями к хирургическому лечению независимо от подходов является тяжесть симптомов заболевания: в случае наличия жизнеугрожающих проявлений (отек гортани, сдавление головного мозга и др.) — это экстренное спасительное оперативное лечение, в случае тяжелой симптоматики — улучшение качества жизни пациентов. Шкала Kishi, основанная на рейтинговой системе, позволяет оценить по имеющимся у пациента клиническим симптомам тяжесть заболевания и выставить показания к проведению хирургического лечения; так, 4 балла являются показанием для стентирования ВПВ [8, 9]. (рисунок 8). В представленном клиническом случае тяжесть клинического проявления СВПВ составила 7 баллов по классификации Kishi, что явилось убедительным основанием к проведению хирургического лечения.

Стоит отметить, что общепринятых стандартов лечения электрод-ассоциированных форм СВПВ

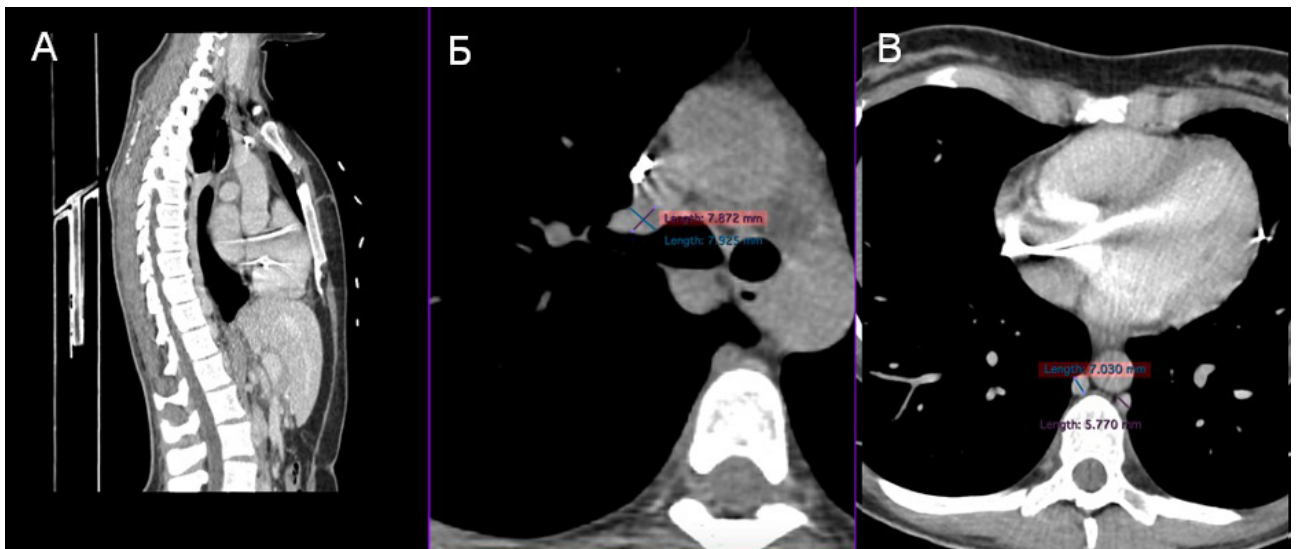


Рис. 7 КТ-диагностика через 12 мес.

Примечание: КТ — компьютерная томография.

Клинические симптомы	Баллы
Неврологические симптомы	
• Расстройства сознания или кома	4
• Нарушения зрения, головная боль, головокружение или нарушения памяти	3
• Психические расстройства	2
• Недомогание	1
Грудные или глоточно-гортанные симптомы	
• Ортопноэ или отек гортани	3
• Стридор, дисфагия или одышка	2
• Кашель и плеврит	1
Лицевые симптомы	
• Отек губ, заложенность носа или носовое кровотечение	2
• Одутловатость лица	1
Расширение вен	
• Шеи, лица и рук	1

Рис. 8 Шкала Kishi.

не существует ввиду отсутствия рандомизированных исследований. При острой тромботической окклюзии ВПВ наиболее эффективна тактика баллонной ангиопластики в сочетании с тромболитической терапией или без нее, а также применение механической тромбэктомии [10]. Однако необходимо понимать, что тромболитическая или механическую тромбэктомию можно рассматривать в первые 2-4 нед. после имплантации устройства.

В случае хронической окклюзии ВПВ существует также не уступающий по результатам лечения второй подход, подразумевающий удаление электродов, стентирование пораженных сегментов с последующей имплантацией новых электродов [3]. И именно такой подход является на сегодняшний день основным [3]. В исследовании Rizvi AZ, et al. сравнили 5 методов лечения синдрома ВПВ: антикоагулянтная терапия, тромболитическая, венопластика, стентирование и открытая хирургия [11]. Стен-

тирование продемонстрировало хорошие результаты и заявило о себе, как о методе с самой низкой частотой рецидивов [12]. Основными осложнениями стентирования являются миграция и перелом стента, тромбоэмболия легочных вен, отек легких, тампонада перикарда и др. [13].

Существенно суживают возможности широкого применения подхода "экстракция электрода + стентирование + имплантация новых электродов" ограничения, связанные с отсутствием разрешенных к имплантации в данной позиции стентов и трудности экстракции электродов, в особенности у пациентов с длительно стоящими электродами. Для осуществления данного подхода нужна опытная команда с необходимым оснащением (лазерные и др. технологии) и готовностью к конверсии от малоинвазивной тактики к открытой операции. В представленном клиническом случае длительность стояния электродов составила >9 лет.

В то же время стентирование не исключает в будущем рецидивирования рестенозирования после установки стента. По данным Fu HX, et al. при таком подходе реокклюзии развивалась у половины пациентов [14].

Принимая во внимание трудности и риски экстракции электродов, баллонную ангиопластику ранее окклюзированных бассейнов без предварительной экстракции электродов и стентирования также можно рассматривать в качестве альтернативного подхода. Баллонная ангиопластика уступает стентированию по частоте рестенозирования и первичной проходимости пораженного сегмента [3]. Однако это может быть нивелировано использованием баллонных катетеров высокого давления, значительно разрушающих фиброзные структуры, а также активным использованием внутрисосудистых визуализирующих технологий для

оценки результатов баллонной ангиопластики и принятия решения о стентировании. В представленном клиническом случае восстановление просвета и диаметр остаточного просвета после баллонной ангиопластики был оценен с помощью ВСУЗИ. На основании полученного хорошего результата было принято решение остановиться только на баллонной ангиопластике без экстракции электродов и стентирования как наименее травматичной тактике.

Особого внимания заслуживает выбор оптимального режима антикоагулянтной и антиагрегантной терапии у пациентов с СВПВ. В случае тромботической окклюзии ВПВ системная антикоагулянтная терапия является стандартом лечения как до, так и после реваскуляризации. Однако эффективность и безопасность длительной антикоагулянтной или антитромботической терапии при отсутствии выраженного тромбоза не установлена. Некоторые исследователи предполагают, что антикоагулянтная терапия может снизить предполагаемый риск тромбоза стента в отдаленном периоде [15], в то время как другие считают, что одна только антиагрегантная терапия является достаточной и целесообразной [16]. В случае баллонной ангиопластики вопрос о назначении антитромботической терапии на длительный срок крайне дискутабелен.

Литература/References

1. Rice TW, Rodriguez RM, Light RW. The superior vena cava syndrome: clinical characteristics and evolving etiology. *Medicine* (Baltimore). 2006;85:37-42.
2. Eberhardt F, Bunck AC, Codjambopoulou P, et al. Benign vena cava superior syndrome in patients with cardiac implantable electronic devices: Presentation and management. *HeartRhythm Case Rep*. 2020;6(9):549-53. doi:10.1016/j.hrcr.2020.06.018.
3. Azizi AH, Shafi I, Shah N, et al. Superior Vena Cava Syndrome. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13(24):2896-910. doi:10.1016/j.jcin.2020.08.038.
4. Gabriels J, Chang D, Maytin M, et al. Percutaneous management of superior vena cava syndrome in patients with cardiovascular implantable electronic devices. *Heart Rhythm*. 2021;18(3):392-8. doi:10.1016/j.hrthm.2020.11.012.
5. Breault S, Doenz F, Jouannic AM, Qanadli SD. Percutaneous endovascular management of chronic superior vena cava syndrome of benign causes: long-term follow-up. *Eur Radiol*. 2017;27(1):97-104. doi:10.1007/s00330-016-4354-y.
6. Cacko A, Kozyra-Pydyś E, Gawałko M, et al. Predictors of venous stenosis or occlusion following first transvenous cardiac device implantation: Prospective observational study. *J Vasc Access*. 2019;20(5):495-500. doi:10.1177/1129729818815135.
7. Stanford W, Doty DB. The role of venography and surgery in the management of patients with superior vena cava obstruction. *Ann Thorac Surg*. 1986;2(41):158-63. doi:10.1016/s0003-4975(10)62659-8.
8. Kishi K, Sonomura T, Mitsuzane K, et al. Self-expandable metallic stent therapy for superior vena cava syndrome: clinical observations. *Radiology*. 1993;189(2):531-5. doi:10.1148/radiology.189.2.8210386.
9. Lacout A, Marcy PY, Thariat J, et al. Radio-anatomy of the superior vena cava syndrome and therapeutic orientations. *Diagn Interv Imaging*. 2012;93(7-8):569-77. doi:10.1016/j.diii.2012.03.025.
10. Gebreyes AT, Pant HN, Williams DM, et al. Be aware of wires in the veins: a case of superior vena cava syndrome in a patient with permanent pacemaker. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2012;2:3. doi:10.3402/jchimp.v2i3.19159.
11. Rizvi AZ, Kalra M, Bjarnason H, et al. Benign superior vena cava syndrome: stenting is now the first line of treatment. *J Vasc Surg*. 2008;47(2):372-80. doi:10.1016/j.jvs.2007.09.071.
12. Aung EY, Khan M, Williams N, et al. Endovascular Stenting in Superior Vena Cava Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2022;45(9):1236-54. doi:10.1007/s00270-022-03178-z.
13. Ganeshan A, Quen Hon L, Warakaulle DR, et al. Superior vena cava stenting for SVC obstruction: current status. *Eur J Radiol*. 2009;71(2):343-9.
14. Fu HX, Huang XM, Zhong L, et al. Outcome and management of pacemaker-induced superior vena cava syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2014;37(11):1470-6. doi:10.1111/pace.12455.
15. Nagata T, Makutani S, Uchida H, et al. Follow-up results of 71 patients undergoing metallic stent placement for the treatment of a malignant obstruction of the superior vena cava. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2007;30(5):959-67. doi:10.1007/s00270-007-9088-4.
16. Lanciego C, Pangua C, Chacón JL, et al. Endovascular stenting as the first step in the overall management of malignant superior vena cava syndrome. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;193(2):549-58. doi:10.2214/AJR.08.1904.

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует успешное эндоваскулярное лечение электрод-ассоциированного СВПВ. В качестве эндоваскулярного лечения использовалась баллонная ангиопластика окклюзии ВПВ и КПС с последующей оценкой результатов лечения с помощью внутрисосудистых визуализирующих технологий. Именно использование ВСУЗИ при данной патологии демонстрирует уникальность предлагаемого лечебно-диагностического подхода и его эффективность в долгосрочной перспективе.

Прогноз для пациента. Прогноз электрод-ассоциированного СВПВ благоприятный, однако в долгосрочной перспективе сохраняются риски рестенозирования области вмешательства. При таком развитии событий преимущественной тактикой лечения будет стентирование ВПВ.

Информированное согласие. От пациента получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая (дата подписания 12.12.2022).

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

Половые и гендерные различия в здоровье и болезни. Часть II. Клиническая и медико-социальная

Драпкина О.М., Ким О.Т.

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

Важным условием оказания качественной и безопасной медицинской помощи является понимание различий между мужчинами и женщинами в эпидемиологии, патофизиологии, факторах риска, клинической картине заболеваний, реакции на лечение и обращаемости за медицинской помощью. Первая часть обзора была посвящена эволюционным механизмам разницы в продолжительности жизни и потенциальным стратегиям увеличения продолжительности жизни мужчин. Во второй части обзора рассматриваются половые и гендерные различия на примере 3-х групп заболеваний, которые, согласно данным Всемирной организации здравоохранения, являются основными причинами смерти в Европейском регионе, в программировании здоровья и болезней, а также причины гендерного парадокса "здоровье-выживаемость".

Ключевые слова: программирование здоровья и болезней, гендерный парадокс, половые и гендерные различия, сердечно-сосудистые заболевания, онкологические заболевания, неврологические заболевания.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 31/10-2023

Рецензия получена 06/12-2023

Принята к публикации 28/12-2023



Для цитирования: Драпкина О.М., Ким О.Т. Половые и гендерные различия в здоровье и болезни. Часть II. Клиническая и медико-социальная. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023; 22(12):3831. doi:10.15829/1728-8800-2023-3831. EDN WJNNUC

Sex and gender differences in health and disease. Part II. Clinical and medical-social

Drapkina O. M., Kim O. T.

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

An important condition for providing quality and safe care is to understand the differences between men and women in epidemiology, pathophysiology, risk factors, clinical performance of diseases, response to treatment and use of medical care. The first part of the review was devoted to the evolutionary mechanisms of differences in life expectancy and potential strategies for increasing life expectancy in men. The second part of the review examines sex and gender differences using the example of 3 groups of diseases, which, according to the World Health Organization, are the main causes of death in the European Region, in the programming of health and disease, as well as the reasons for the male-female health-survival paradox.

Keywords: programming of health and disease, gender paradox, sex and gender differences, cardiovascular diseases, cancer, neurological diseases.

Relationships and Activities: none.

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

*Corresponding author: olgakimt06@gmail.com

Received: 31/10-2023

Revision Received: 06/12-2023

Accepted: 28/12-2023

For citation: Drapkina O. M., Kim O. T. Sex and gender differences in health and disease. Part II. Clinical and medical-social. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(12):3831. doi:10.15829/1728-8800-2023-3831. EDN WJNNUC

АГ — артериальная гипертензия, БА — болезнь Альцгеймера, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ИМ — инфаркт миокарда, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ПЖ — продолжительность жизни, ФР — фактор(-ы) риска, INOCA — Ischemia with Non-Obstructive Coronary Arteries (ишемия без обструкции коронарных артерий).

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: olgakimt06@gmail.com

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

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

Information about the previous publication: Drapkina O. M., Kim O. T. Sex and gender differences in health and disease. Part I. Evolutionary. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(8):3657. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2023-3657. EDN FMHVVK

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Существуют гендерные и половые различия в эпидемиологии, патофизиологии, факторах риска, клинической картине заболеваний, реакции на лечение и обращаемости за медицинской помощью. Осведомленность о них необходима для оказания качественной и безопасной медицинской помощи для представителей обоих полов.

Что добавляют результаты исследования?

- Половые и гендерные различия должны учитываться на всех этапах оказания медицинской помощи — от планирования и интерпретации результатов доклинических и клинических исследований до их включения в программу медицинского образования и санитарно-просветительской работы среди населения.

Key messages

What is already known about the subject?

- There are gender and sex differences in epidemiology, pathophysiology, risk factors, clinical performance, response to treatment, and health care utilization. Related awareness is necessary to provide quality and safe care for both sexes.

What might this study add?

- Sex and gender differences must be taken into account at all stages of medical care — from the planning and interpretation of the results of preclinical and clinical studies to their inclusion in the medical education program and public health education.

Введение

Важным условием успеха медицинской помощи является осведомленность клиницистов и исследователей о том, что для заболеваний характерны различия между женщинами и мужчинами в эпидемиологии, патофизиологии, клинических проявлениях, психологических эффектах, прогрессировании заболевания и реакции на лечение [1].

Несмотря на то, что практически во всем мире женщины живут дольше мужчин, продолжительность здоровой жизни в большинстве развитых стран одинакова у обоих полов¹. Иными словами, остаток своей долгой жизни женщины проводят в неудовлетворительном состоянии здоровья. Подобное явление получило название гендерный парадокс (парадокс заболеваемости и смертности), при котором женщины, несмотря на большую продолжительность жизни (ПЖ), имеют большее количество заболеваний. Женщины чаще посещают врачей, принимают больше лекарств, пропускают больше рабочих дней по состоянию здоровья и проводят больше дней в больницах, чем мужчины [2]. Это свидетельствует о недостаточной осведомленности медицинских работников о половых и гендерных различиях, что, в свою очередь, отри-

цательно сказывается на эффективности и безопасности медицинской помощи.

В представленной второй части обзора анализируются половые и гендерные особенности эпидемиологии, факторов риска, патофизиологии, клинической картины и прогноза, а также взаимодействия пола и гендера на примере сердечно-сосудистых (ССЗ), онкологических и неврологических заболеваний — ведущих причин смерти в Европейском регионе, согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Наряду с этим рассматриваются вероятные причины гендерного парадокса и механизмы программирования здоровья в зависимости от пола.

Методология поиска

Был проведен несистематический поиск в базах данных PubMed и E-library по ключевым словам: "Sex/gender differences in cardiovascular diseases", "Sex/gender differences in oncological diseases", "Sex/gender differences in neurological disorder", "Male-female health-survival paradox", "Sex/gender differences in fetal growth", "Половые/гендерные различия в сердечно-сосудистых заболеваниях", "Половые/гендерные различия в онкологических заболеваниях", "Половые/гендерные различия в неврологических заболеваниях" во временном промежутке 2014–2023 гг. Помимо этого, в обзор были включены фун-

¹ <https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/gho-ghe-hale-healthy-life-expectancy-at-birth>.

даментальные публикации более раннего периода. Всего в обзор вошло 85 публикаций.

Результаты

Гендерный парадокс: причины и последствия

Одной из ключевых причин гендерного парадокса считается исторически сформированный андроцентризм в медицине. Со времен античности и до XIX века женщина считалась несовершенной версией мужчины, а внимание к женскому здоровью было сосредоточено преимущественно на аспектах, связанных с деторождением. Долгое время женщины не допускались в медицинскую науку и практику, за исключением родовспоможения. Из-за этого большая часть информации была получена мужчинами и от мужчин, а многим аспектам женской анатомии и физиологии достаточного внимания не уделялось [3].

Гендерная предвзятость усугубилась после талидомидовой трагедии, когда до 90-х годов XX века участие женщин в клинических исследованиях ограничивалось из-за рисков для здоровья потенциального потомства. Женщины исключались и по причинам потенциальной вариативности результатов в зависимости от фаз менструального цикла, беременности, лактации, менопаузы, приема контрацептивов и заместительной гормональной терапии [4, 5]. Примечательно, что недостаточное включение представителей женского пола отмечалось не только в клинических исследованиях, но и в экспериментах на модельных организмах [6–8]. Исторически сложившееся меньшее понимание женской биологии и экстраполяция клинических данных, полученных из исследований на мужчинах, на общую популяцию, ведет к менее доказательной диагностике и терапии. В свою очередь, это может увеличивать частоту обращений за медицинской помощью [9]. К примеру, было обнаружено, что во всех регионах мира побочные действия лекарственных средств чаще отмечались у женщин, хотя серьезные и фатальные эффекты в большей степени были характерны для мужчин [10].

Мужчины чаще страдают от жизнеугрожающих ССЗ и онкологических заболеваний, которые становятся основной причиной гендерного разрыва в ПЖ. У женщин же чаще встречаются аутоиммунные, неврологические заболевания и болезни опорно-двигательного аппарата, не приводящие к быстрому летальному исходу, но значительно снижающие качество жизни. Предполагается, что, поскольку мужская смертность выше на протяжении всей жизни, то дожившие до старости мужчины, вероятно, будут обладать лучшим состоянием здоровья, поскольку остальные умрут раньше [11]. Большая ПЖ предрасполагает женщин к коморбидности и подверженности полипрагмазии [12],

что дополнительно заставляет их обращаться за врачебной помощью.

Еще одной причиной парадокса может быть социальное ожидание женской гендерной роли, из-за чего женщины внимательнее относятся к физическому дискомфорту и болезням, чем мужчины, и чаще обращаются к врачам. В то же время, традиционные стереотипы о социальных нормах могут стать причиной неверной оценки мужчинами состояния собственного здоровья, позднего обращения за медицинской помощью и низкой приверженности к лечению [13].

Среди нервно-психических заболеваний тревожные расстройства чаще встречаются у женщин [14], что также может увеличить количество обращений к врачу.

Таким образом, совокупность биопсихосоциальных особенностей, уникальных для каждого пола, привела к тому, что несмотря на большую ПЖ, заболеваемость среди женщин выше, а качество жизни ниже, чем у мужчин.

Пол и программирование здоровья

Формирование специфичных для пола немодифицируемых факторов риска (ФР) начинается уже на ранних стадиях внутриутробного развития. На ранних сроках развития клетки зародышевой линии подвергаются геномному импринтингу — эпигенетическому процессу, обеспечивающему моноаллельную экспрессию генов в зависимости от родительского происхождения [15]. Многие из импринтированных генов оказывают существенное влияние на рост и развитие плода. Обнаружено, что их экспрессия различается в зависимости от пола [16], и, по-видимому, этим объясняется более высокая скорость роста плода мужского пола.

Эмбрионы мужского пола быстрее достигают стадии бластоцисты и состоят из большего количества клеток, чем эмбрионы женского пола. Высокая скорость роста сочетается с повышенной метаболической активностью: эмбрионы мужского пола усваивают большее количество глюкозы и пирувата и продуцируют большее количество лактата. Уже в первом триместре беременности у плодов мужского пола отмечались большие, по сравнению с плодами женского пола, показатели окружности головы, живота и расстояния от макушки до крестца [17]. Установлено, что беременность плодом мужского пола связана с более высоким риском осложнений (гестационной гипертензии, гестационного диабета, преэклампсии, эклампсии, преждевременной отслойки плаценты и послеродовых кровотечений) [18], что указывает на более высокую сердечно-сосудистую и метаболическую нагрузку для организма матери. Примечательно, что при анализе транскриптома в плацентах плодов мужского пола отмечалась повышенная экспрессия регуляторов роста плода, тогда как в плацентах

плодов женского пола — генов, связанных с иммунным ответом и цитокин-опосредованной сигнализацией [19]. Эти результаты служат основанием для предположения, что у плодов мужского пола приоритет отдается росту в ущерб другим функциям, а у плодов женского пола — реакции на окружающую среду и иммунной функции.

Приоритетность фетоплацентарного роста над поддержанием энергетического резерва плаценты делает плод мужского пола более зависимым от получения питательных веществ от матери. Недоедание, стресс или заболевания матери подвергают его большому риску неблагоприятных пренатальных и неонатальных исходов [20]. Кроме того, существуют свидетельства того, что иммунный ответ матери также различается в зависимости от пола плода. При беременности плодом мужского пола чаще отмечалась инфильтрация плаценты децидуальными лимфоплазматическими клетками, что потенциально может указывать на аномальный материнский иммунный ответ против мужского (ХУ) интерстициального трофобласта [21]. Соответственно, более "рискованное" нахождение плода мужского пола в утробе матери предрасполагает его к большей вероятности неблагоприятных перинатальных исходов.

Действительно, мужской пол был связан с большим риском задержки внутриутробного развития, преждевременных родов, осложнений в родах, мертворождения и частотой кесарева сечения [22, 23]. Мужской пол также был связан с более высоким риском асфиксии, хотя существенных различий в смертности от нее не отмечено [24]. Недоношенные мальчики в большей степени подвержены риску смерти и неонатальных осложнений по сравнению с девочками того же срока гестации. В многочисленных исследованиях отмечено, что мужской пол связан с худшими респираторными исходами, такими как респираторный дистресс-синдром и бронхолегочная дисплазия, что связывают с подавлением андрогенами продукции сурфактанта, а также внутрижелудочковыми кровотечениями и ретинопатией новорожденных. В дальнейшем у мальчиков отмечались более высокие отдаленные показатели инвалидности, когнитивных нарушений и использования ингаляторов [20, 25–27].

В послеродовом периоде среди близнецов женского пола отмечалась меньшая ранняя неонатальная и младенческая смертность и меньший риск респираторных осложнений по сравнению с близнецами мужского пола на любом сроке гестации. В парах дизиготных близнецов разного пола новорожденные мужского пола имеют меньший риск респираторных осложнений. Напротив, для новорожденных женского пола наличие близнеца мужского пола связано с повышенным риском респираторных и неврологических заболеваний на

уровне, аналогичном наблюдаемому у близнецов мужского пола [28, 29]. В постнатальном периоде защитный эффект грудного вскармливания от респираторных инфекций оказывается сильнее у новорожденных девочек по сравнению с мальчиками [30]. В долгосрочной перспективе мальчики, родившиеся с низкой для гестационного возраста массой тела, были в большей степени предрасположены к ССЗ, ожирению и хронической болезни почек, чем девочки [31, 32]. Это указывает на то, что повышенная уязвимость мужского пола закладывается внутриутробно и сохраняется на протяжении всей жизни.

Появляются данные, что пренатальный материнский стресс может способствовать формированию поведенческих особенностей человека в зависимости от пола. Сообщалось, что у женщин такой стресс связан с депрессией и тревожностью во взрослой жизни, тогда как у мужчин отмечалась связь стресса с повышенным уровнем агрессии и снижением когнитивных способностей [33]. Возможно, что это имеет определенный адаптивный смысл: в неблагоприятных условиях высокий уровень тревожности у самок может привести к большей бдительности и защите потомства, тогда как агрессия у самцов может способствовать большему репродуктивному успеху.

ССЗ

ССЗ являются ведущей причиной смерти в большинстве стран Европейского региона. У мужчин частота ССЗ и связанного с ними уровня смертности выше, чем у женщин, но с увеличением возраста разрыв в этих показателях сокращается [34].

Кардиометаболические ФР в различной степени влияют на сердечно-сосудистую систему в зависимости от пола. Хотя распространенность традиционных ФР (курения, злоупотребления алкоголем, артериальной гипертензии (АГ), нерационального питания, дислипидемии и др.) выше среди мужчин, влияние их различается в зависимости от пола [35]. Исследования показывают, что влияние АГ, ожирения и повышенного уровня холестерина на сердечно-сосудистые исходы у женщин и мужчин в значительной степени схожи, но курение и злоупотребление алкоголем в большей степени отрицательно влияют на женщин [36, 37]. Одним из наиболее очевидных примеров различий в действии ФР является синдром такоубо. Вероятно, разница в восприятии и переживании эмоционального стресса может способствовать большей распространенности синдрома такоубо у женщин [38]. Установлено, что у женщин по сравнению с мужчинами более высокие исходные уровни циркулирующих маркеров воспаления и более выраженная продукция провоспалительных цитокинов в ответ на различные повреждения миокарда [39], что подвергает их большему риску развития эндо-

телиальной дисфункции, вызванной психическим стрессом, и ишемии миокарда.

Разнятся и траектории распространенности кардиометаболических ФР. При анализе 51 фенотипа, обычно используемых в качестве ФР или биомаркеров (параметры анализа крови, антропометрические измерения, артериальное давление и факторы образа жизни), обнаружено, что большинство из них быстро изменялись в возрасте менопаузы у женщин в сравнении с постепенными изменениями на протяжении всей жизни у мужчин [40].

Другие нетрадиционные ФР, такие как насилие со стороны партнера, низкий социально-экономический статус, детские браки, стресс, связанный с ведением домашнего хозяйства и уходом за родственниками, в большей степени распространены среди женщин². Связанные с женским полом факторы, влияющие на риск ССЗ, также включают терапию рака молочной железы, аутоиммунные и ревматические заболевания, депрессию [41]. Кроме того, выявлены специфичные для женщин ФР, такие как раннее менархе и менопауза, возраст первых родов, паритет (количество родов), выкидыши и гистерэктомия [41], однако пока им уделяется недостаточное внимание и их только предстоит включить в наиболее часто применяемые калькуляторы риска ССЗ [42].

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является наиболее изученным примером гендерных различий в эпидемиологии, клинической картине и исходах заболеваний. В крупных исследованиях неоднократно описана более высокая смертность среди женщин с инфарктом миокарда (ИМ). Систематический обзор различий в проявлении симптомов острого ИМ показал, что женщины имели более низкую частоту загрудинных болей по сравнению с мужчинами. У женщин значительно чаще отмечались такие симптомы, как утомляемость, боль в шее, обмороки, тошнота, боль в правой руке, головокружение и боль в челюсти [43]. У женщин чаще развивается необструктивная ИБС (INOCA — Ischemia with Non-Obstructive Coronary Arteries) и ИМ с необструктивными коронарными артериями (MINOCA), возникший в результате необструктивной ИБС. Патофизиология INOCA по сравнению с обструктивной ИБС изучена недостаточно. Пациенты с INOCA сообщают о низком качестве жизни, нуждаются в частых госпитализациях и диагностических вмешательствах [44–46], что подвергает их повышенному риску неблагоприятного исхода. Гиподиагностика, в свою очередь, предрасполагает женщин к отсроченному или недостаточно доказательному лечению. К примеру, общенациональный анализ 450 тыс. пациентов с ССЗ показал,

что женщины, особенно с ранним началом заболевания, с меньшей вероятностью попадут в отделение интенсивной терапии, чем мужчины того же возраста, независимо от тяжести состояния [47]. У них также чаще отмечались худшие исходы после операции аортокоронарного шунтирования из-за более старшего возраста и коморбидности [48]. Это свидетельствует о том, что женщины в большей степени подвержены неравенству при получении медицинской помощи при ИБС. В зарубежной литературе явление, при котором женщинам вовремя диагностируется ИБС и назначается своевременная терапия, только если она будет иметь "классическую", "мужскую", обструктивную клиническую картину называют "синдромом Йентл" [49].

Риск развития сердечной недостаточности (СН) в течение жизни сопоставим между полами. Однако у женщин отмечается более благоприятное течение из-за лучшей адаптации миокарда к стрессовым условиям и более низкий риск желудочковой тахикардии, мерцательной аритмии и внезапной сердечной смерти по сравнению с мужчинами [50]. В то же время женщины с СН имели более низкое качество жизни, большее количество симптомов и частоту депрессии по сравнению с мужчинами [51].

Использование нейrogормональных модуляторов благоприятствовало лучшему исходу СН у женщин. Исследование PARAGON-HF (Prospective Comparison of ARNI with ARB Global Outcomes in HF with Preserved Ejection Fraction) продемонстрировало положительное влияние на конечные точки у женщин, получавших сакубитрил-валсартан, но не у мужчин [52]. Кроме того, в некоторых ретроспективных исследованиях, изучавших влияние антагонистов минералокортикоидных рецепторов на конечные точки СН, сообщалось о тенденциях к большей эффективности этих препаратов у женщин [53]. Отмечено, что наименьший риск смерти или госпитализации по поводу СН у женщин наблюдался при приеме половины рекомендуемой дозы ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина и β-блокаторов [54]. Сердечная ресинхронизирующая терапия оказалась более эффективной у женщин, но они реже подвергаются операции по установке имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора [55]. Таким же образом женщины с терминальной стадией СН подвергаются трансплантации сердца реже, чем мужчины, несмотря на аналогичные преимущества от операции [55]. Следовательно, стратегии лечения при СН менее адаптированы для женщин, и существует искажение, ограничивающее применение передовых методов лечения СН.

Гендерные факторы в общении между пациентом и врачом также могут влиять на исходы ССЗ. Так, в двух исследованиях было показано, что па-

² <https://www.who.int/europe/ru/publications/i/item/WHO-EURO-2019-3645-43404-60944>.

циентки женского пола имели больший риск неблагоприятных исходов, если их лечили врачи-мужчины [56]. Авторы связывают это явление с тем, что гендерное несоответствие ведет к недостаточному взаимопониманию между врачом и пациентом.

Если для мужчины первым сердечно-сосудистым событием скорее всего, будет ИМ, то у женщин таким событием с большей вероятностью станет инсульт. Риск смерти или инвалидизации и низкого качества жизни после инсульта у женщин выше, что связывают со старшим возрастом, большим количеством сопутствующих заболеваний и более высоким уровнем социальной изоляции из-за вдовства [57].

Несмотря на то, что фибрилляция предсердий чаще встречается у мужчин, риск кардиоэмболического инсульта у женщин выше [58]. Ожирение и сахарный диабет являются ФР ССЗ для обоих полов, однако эта связь сильнее выражена у женщин. Некоторые данные показывают, что риск инсульта у женщин становится значительным при более низком пороге систолического артериального давления [59]. Как и для ИБС, для инсульта обнаружены специфичные для пола ФР. Прием оральных контрацептивов был связан с увеличением риска инсульта, особенно у женщин >35 лет, с наличием в анамнезе курения, АГ или синдрома поликистозных яичников. Повышение риска инсульта было связано с неблагоприятными исходами беременности, такими как выкидыши, преждевременные роды, гестационная гипертензия и гестационный диабет, преэклампсия и задержка внутриутробного развития плода. Особенно высокий риск материнского инсульта отмечался в первые две недели после родов [60]. Другие репродуктивные ФР ССЗ включали высокий паритет (большое количество родов в анамнезе) и отсутствие грудного вскармливания. Отмечался повышенный риск инсульта при ≥5 живорождениях, по сравнению с одним или двумя, хотя в некоторых исследованиях поправка на ФР, особенно повышенный ИМТ, устраняла эту связь [61]. Женский пол включен в список ФР ССЗ в широко используемой шкале CHA₂DS₂-VASc (Congestive Heart failure, Hypertension, Age, Diabetes mellitus, Stroke, Vascular disease, Age, Sex category) [60], однако существует необходимость в разработке прогностических шкал риска инсульта с учетом специфичных для женщин сердечно-сосудистых ФР.

Вопрос о том, действительно ли атипичные симптомы инсульта чаще встречаются у женщин, чем у мужчин, является спорным, поскольку большинство исследований по этой теме не были скорректированы с учетом потенциальных искажающих факторов, таких как возраст и сопутствующие психические и психосоматические расстройства. Однако у женщин отмечалось большее время до начала

проведения визуализирующих исследований, даже с поправкой на возраст [62].

Аспирин снижал риск основных сердечно-сосудистых событий у представителей обоих полов, а у женщин он снижал риск ишемического инсульта без существенного увеличения риска геморрагического инсульта. У мужчин аспирин не влиял на риск ишемического инсульта, но значительно повышал риск геморрагического инсульта по сравнению с плацебо. Аспирин повышал риск крупных кровотечений как у женщин, так и у мужчин, в то время как желудочно-кишечные кровотечения чаще отмечались у женщин [63].

Несмотря на значительные различия в результатах отдельных исследований, объединенные данные показывают, что женщинам с острым инсультом внутривенный тромболизис назначают реже, чем мужчинам [64]. Недавний систематический обзор в целом не выявил половых различий в частоте использования эндоваскулярной терапии или ее исходах, но с разницей между отдельными странами [65]. Появляющиеся данные свидетельствуют о том, что женщины имеют больше пользы от вмешательства, чем мужчины, но это преимущество используется не в полной мере.

ССЗ представляют собой пример противоположного взаимодействия пола и гендера. Результаты исследований демонстрируют, что независимо от преимущества биологического женского пола в риске ССЗ, недооценка специфической для женщин патофизиологии увеличивает риск неблагоприятных исходов.

Онкологические заболевания

Онкологические заболевания являются второй основной причиной смерти в большинстве стран Европейского региона, входящих в ВОЗ. За исключением опухолей репродуктивных органов, заболеваемость и смертность от онкологических заболеваний выше у мужчин.

Перевес мужского пола в структуре онкологической заболеваемости, поражающей оба пола, отмечен во всем мире, во всех расах и во всех возрастах, и варьируется от 1,26:1 до 4,86:1. Заболеваниями, явно преобладающими у мужчин, являются рак ротоглотки и миндалин, гортани, пищевода и мочевого пузыря. Женщины преобладают в структуре заболеваемости раком аноректальной области, желчного пузыря и щитовидной железы [66].

Более высокий риск развития онкологических заболеваний среди мужчин частично объясним более высоким бременем ФР, таких как курение, злоупотребление алкоголем, менее здоровые пищевые привычки и работа на вредных производствах. Тем не менее, даже после соответствующей поправки на эти ФР и статистической оценки данных, взрослые женщины по-прежнему имеют более высокую защиту от рака [67]. Если исключить рак,

специфичный для пола, солидные опухоли и гематологические злокачественные новообразования чаще встречались у мужчин, переживших атомные бомбардировки Хиросимы и Нагасаки (93,7 и 86,9 на 10^4 человеко-лет, соответственно) по сравнению с женщинами (63,7 и 48,8, соответственно) [68]. Мужчины имеют более высокий риск рака, ассоциированного с ожирением. Установлено, что у мужчин и женщин с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) риск рака выше на 33 и 22%, соответственно, по сравнению с лицами с нормальным ИМТ [69]. Преобладание мужского пола отмечалось и в структуре онкологической заболеваемости детей до года. Обнаружено, что время, необходимое для преодоления критической точки повреждения генома для возникновения рака у мужского пола, короче, чем у женского [70]. Это указывает на фундаментальную роль пола в биологии рака.

Некоторое половое неравенство в заболеваемости также может быть обусловлено преобладанием врожденных дефектов у мальчиков и хромосомными аномалиями, как например, синдром Дауна, которые связаны с повышенным риском рака [71]. Половые различия в иммунной функции, демонстрируемые большей смертностью от инфекционных заболеваний у мужчин и повышенной частотой аутоиммунных заболеваний у женщин, вероятно, играют решающую роль в различиях по заболеваемости раком [72]. Как и при X-сцепленных заболеваниях, наличие двух X-хромосом может служить буфером против мутации аллеля X у индивидуума с более чем одной X-хромосомой [68]. Как отмечено в первой части обзора, на X-хромосоме находится большое количество генов-супрессоров опухолей. Неравновесная X-инактивация приводит к биаллельной экспрессии этих генов у женского пола, что может оказать защитное действие от рака [73]. И напротив, обнаружено, что некоторые сцепленные с Y-хромосомой гены потенциально могут влиять на развитие, прогрессирование и исходы злокачественных опухолей специфическим для мужчин образом [68]. После полового созревания циркулирующие гормоны оказывают дополнительное влияние на возникновение и прогрессирование опухолей путем эпигенетических модификаций. К примеру, прогрессирование рака молочной железы и простаты может стимулироваться эстрогенами и тестостероном, соответственно. Эстрогены оказывают противоопухолевое действие при раке печени и толстой кишки (с преобладанием мужского пола) и проонкогенное — по отношению к менингиомам и раку щитовидной железы [66]. Таким образом, большая предрасположенность мужчин к раку, вероятно, является следствием генетического программирования мужских клеток, влияния половых гормонов и дополнительно усиливается гендерно-специфическим поведением.

Как и в случае с другими лекарственными препаратами, у женщин отмечается более высокий риск возникновения побочных эффектов при проведении химиотерапии [74]. Различия в иммунном ответе подразумевают влияние на эффективность иммунотерапии у мужчин и женщин. Обнаружено, что пожилые пациенты и мужчины склонны к "горячим", с высокой мутационной нагрузкой, опухолям, которые более уязвимы для распознавания иммунной системой и вызывают более сильный иммунный ответ. Напротив, у молодых пациентов и женщин чаще отмечаются "холодные" опухоли, со скудной инфильтрацией Т-лимфоцитов, хуже реагирующие на терапию ингибиторами контрольных точек [75]. Следовательно, стратегии химио- и иммунотерапии онкологических заболеваний также должны адаптироваться с учетом пола пациента.

Неврологические заболевания

Болезнь Альцгеймера (БА) является наиболее распространенной причиной смерти от неврологических заболеваний, причем две трети больных составляют женщины. Возраст является наиболее мощным ФР развития этого заболевания [76]. Генотип *APOE* $\epsilon 4$ является основным генетическим ФР развития ранней БА [77]. У гомозиготных носителей БА диагностируется в среднем в 68 лет, у гетерозигот в среднем в 76 лет, а у носителей $\epsilon 4$ — в 84 года. Среди лиц с диагнозом БА до 60% являются как минимум гетерозиготами. У женщин, гетерозиготных по *APOE* $\epsilon 4$ БА манифестирует в среднем на 5 лет раньше по сравнению с гетерозиготами-мужчинами, а у гомозиготных носителей обоих полов БА начинается на 10 лет раньше по сравнению с носителями [78].

У женщин с ИБС и СН вероятность развития БА в 1,6 и 1,3 раза выше, чем у мужчин с тем же заболеванием. Появляются данные, что определенные ФР БА чаще встречаются у женщин (депрессия, аутоиммунные заболевания, низкая физическая активность, нарушения сна, низкий уровень образования) или же в большей степени влияют на женщин (сахарный диабет, черепно-мозговые травмы). В настоящее время отсутствие семьи является единственным ФР БА, который влияет на мужчин больше, чем на женщин [79]. Такие состояния как гестационный диабет, преэклампсия, ранняя или искусственная менопауза, также связаны с повышенным риском БА [80]. Связанное с менопаузой изменение метаболизма в головном мозге, характеризующееся снижением функции митохондрий и сменой источника энергии с глюкозы на липиды, по-видимому, представляет собой специфичный для пола патофизиологический механизм БА [81]. Кроме того, женщины чаще, чем мужчины осуществляют уход за больными с БА. Лица, осуществляющие уход, могут подвергаться более высокому риску когнитивных нарушений или демен-

ции из-за психосоциальных (депрессия, социальная изоляция и нарушения сна), поведенческих (недостаток физической активности и нерациональное питание) и физиологических (метаболический синдром и воспаление) факторов [82]. Таким образом, непропорциональное бремя БА у женщин, по-видимому, является следствием суммарного взаимодействия большей продолжительности жизни, биологической предрасположенности и подверженности влиянию гендер-специфичных ФР.

Течение заболевания также имеет различия: у женщин БА связана с большей тяжестью депрессивных и психотических симптомов и аберрантного двигательного поведения, в то время как у мужчин проявляется более выраженная апатия [83]. После постановки клинического диагноза БА у женщин с умеренными когнитивными нарушениями заболевание прогрессирует в 2 раза быстрее, чем у мужчин. Предполагается, что из-за лучшей вербальной памяти женщины показывают лучшие результаты в нейропсихологических тестах, предназначенных для диагностики БА [79]. Из-за этого диагноз может выставляться на более поздних стадиях.

Данные о безопасности и эффективности препаратов, используемых при фармакотерапии БА, неоднозначны [84], однако имеются сообщения о половых различиях в нежелательных явлениях при применении ривастигмина и мемантина [85], что свидетельствует о необходимости коррекции стратегии фармакотерапии БА.

Заключение

Данные, приведенные в этом обзоре, свидетельствуют о значительном влиянии гендерных и половых различий на течение и исходы заболеваний, яв-

ляющихся основными причинами смерти. Однако гендерное неравенство продолжает оставаться серьезной проблемой в медицине. В настоящее время необходимы исследования, изучающие влияние биопсихосоциальных различий между женщинами и мужчинами во всех аспектах, связанных с оказанием медицинской помощи, а также учитывающие, что пол и гендер могут влиять на исходы в противоположных направлениях. Пол и гендер следует учитывать на протяжении всего процесса исследования, от разработки исследовательских вопросов до интерпретации результатов исследования. При наличии фактических данных необходимо разрабатывать практические рекомендации, протоколы и шкалы с учетом пола. Изучение половых и гендерных различий должно быть включено в образовательные программы медицинских вузов. Репродуктивный и гендерно-специфичный социальный анамнез пациенток должен учитываться при стратификации групп высокого риска. Врачам необходимо знать о половых различиях в фармакокинетике и фармакодинамике для того, чтобы снизить количество побочных эффектов лекарственных препаратов у женщин. Кроме того, необходимы кампании по информированию общественности о различиях в ФР и их распространенности среди мужчин и женщин. В конечном итоге, учет физиологических, психических и социальных различий между мужчинами и женщинами приведет к оказанию более качественной и безопасной медицинской помощи для представителей обоих полов.

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

Литература/References

- Mauvais-Jarvis F, Bairey Merz N, Barnes PJ, et al. Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine. *Lancet*. 2020;396(10250):565-82. doi:10.1016/S0140-6736(20)31561-0.
- Oksuzyan A, Shkolnikova M, Vaupel JW, et al. Sex differences in health and mortality in Moscow and Denmark. *Eur J Epidemiol*. 2014;29(4):243-52. doi:10.1007/s10654-014-9893-4.
- Lippi D, Bianucci R, Donell S. Gender medicine: its historical roots. *Postgrad Med J*. 2020;96(1138):480-6. doi: 10.1136/postgradmedj-2019-137452.
- Semochkin SV. Mechanisms of action of immunomodulatory drugs — from teratogenicity to treatment of multiple myeloma. *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2022;67(2): 240-60. (In Russ.) Семочкин С.В. Механизмы действия противоопухолевых иммуномодуляторов — от тератогенности к терапии множественной миеломы. *Гематология и трансфузиология*. 2022;67(2):240-60. doi:10.35754/0234-5730-2022-67-2-240-260.
- Beery AK, Zucker I. Sex bias in neuroscience and biomedical research. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011;35(3):565-72. doi:10.1016/j.neubiorev.2010.07.002.
- Krasniak EV, Bondarev KV. Past, present and future of gender medicine in Russia and worldwide. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2022;25(10):84-90. (In Russ.) Красняк Э.В., Бондарев К.В. Прошлое, настоящее и будущее гендерной медицины в России и мире. *Профилактическая медицина*. 2022; 25(10):84-90. doi:10.17116/profmed20222510184.
- Ramirez FD, Motazedian P, Jung RG, et al. Sex Bias Is Increasingly Prevalent in Preclinical Cardiovascular Research: Implications for Translational Medicine and Health Equity for Women: A Systematic Assessment of Leading Cardiovascular Journals Over a 10-Year Period. *Circulation*. 2017;135(6):625-6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026668.
- Kim JY, Min K, Paik HY, et al. Sex omission and male bias are still widespread in cell experiments. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2021;320(5):C742-9. doi:10.1152/ajpcell.00358.2020.
- Zucker I, Prendergast BJ. Sex differences in pharmacokinetics predict adverse drug reactions in women. *Biol Sex Differ*. 2020;11(1):32. doi:10.1186/s13293-020-00308-5.
- Watson S, Caster O, Rochon PA, et al. Reported adverse drug reactions in women and men: Aggregated evidence from globally collected individual case reports during half a century. *EClinicalMedicine*. 2019;17:100188. doi:10.1016/j.eclinm.2019.10.001.
- Doblhammer G, Hoffmann R. Gender differences in trajectories of health limitations and subsequent mortality. A study based on the

- German Socioeconomic Panel 1995-2001 with a mortality follow-up 2002-2005. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2010;65(4): 482-91. doi:10.1093/geronb/gbp051.
12. Rochon PA, Petrovic M, Cherubini A, et al. Polypharmacy, inappropriate prescribing, and deprescribing in older people: through a sex and gender lens. *Lancet Healthy Longev.* 2021;2(5):e290-300. doi:10.1016/S2666-7568(21)00054-4.
13. Kulagina NV. Masculine Standard Directions of Modern Men of Different Ages. *Psychologist.* 2016;(1):70-9. (In Russ.) Кулагина Н.В. Маскулинные нормативные установки современных мужчин разного возраста. *Психолог.* 2016;(1):70-9. doi:10.7256/2409-8701.2016.118046.
14. Bryun EA, Polunina AG. Depression, anxiety disorders and antisocial personality disorder as risk factors or consequences of alcoholism and drug addiction: gender aspects. *Narkologia [Narcology].* 2018;17(11):74-85. (In Russ.) Брюн Е.А. Депрессия, тревожные расстройства и антисоциальное расстройство личности как факторы риска или следствие алкоголизма и наркомании: гендерные аспекты. *Наркология.* 2018;17(11):74-85. doi:10.25557/1682-8313.2018.1174-85.
15. Sazhenova EA. Evolutionary Aspects of Genomic Imprinting. *Molecular Biology.* 2021;55(1):3-19. (In Russ.) Саженова Е.А. Эволюционные аспекты геномного импринтинга. *Молекулярная биология.* 2021;55(1):3-19. doi:10.31857/S0026898420060105.
16. Moore GE, Ishida M, Demetriou C, et al. The role and interaction of imprinted genes in human fetal growth. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2015;370(1663):20140074. doi:10.1098/rstb.2014.0074.
17. Alur P. Sex Differences in Nutrition, Growth, and Metabolism in Preterm Infants. *Front Pediatr.* 2019;7:22. doi:10.3389/fped.2019.00022.
18. Broere-Brown ZA, Adank MC, Benschop L, et al. Fetal sex and maternal pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Biol Sex Differ.* 2020;11(1):26. doi:10.1186/s13293-020-00299-3.
19. Sun T, Gonzalez TL, Deng N, et al. Sexually Dimorphic Crosstalk at the Maternal-Fetal Interface. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105(12): e4831-47. doi:10.1210/clinem/dgaa503.
20. Goldenberg RL, Andrews WW, Faye-Petersen OM, et al. The Alabama Preterm Birth Study: intrauterine infection and placental histologic findings in preterm births of males and females less than 32 weeks. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(6):1533-7. doi:10.1016/j.ajog.2006.05.023.
21. Baines KJ, West RC. Sex differences in innate and adaptive immunity impact fetal, placental, and maternal health. *Biol Reprod.* 2023;ioad072. doi:10.1093/biolre/ioad072.
22. Zeitlin J, Saurel-Cubizolles MJ, De Mouzon J, et al. Fetal sex and preterm birth: are males at greater risk? *Hum Reprod.* 2002; 17(10):2762-8. doi:10.1093/humrep/17.10.2762.
23. Mondal D, Galloway TS, Bailey TC, et al. Elevated risk of stillbirth in males: systematic review and meta-analysis of more than 30 million births. *BMC Med.* 2014;12:220. doi:10.1186/s12916-014-0220-4.
24. Mohamed MA, Aly H. Impact of race on male predisposition to birth asphyxia. *J Perinatol.* 2014;34(6):449-52. doi:10.1038/jp.2014.27.
25. Peacock JL, Marston L, Marlow N, et al. Neonatal and infant outcome in boys and girls born very prematurely. *Pediatr Res.* 2012; 71(3):305-10. doi:10.1038/pr.2011.50.
26. O'Driscoll DN, McGovern M, Greene CM, et al. Gender disparities in preterm neonatal outcomes. *Acta Paediatr.* 2018;107(9):1494-9. doi:10.1111/apa.14390.
27. Khvorostukhina NF, Kolesnikova EA, Stepanova NN, et al. Effect of fetal sex on the course of pregnancy and perinatal outcomes in preterm birth. *Vopr ginekolog akus perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology).* 2021;20(6):44-50. (In Russ.) Хворостухина Н.Ф., Колесникова Е.А., Степанова Н.Н. и др. Влияние пола плода на течение беременности и перинатальные исходы при преждевременных родах. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2021;20(6):44-50. doi:10.20953/1726-1678-2021-6-44-50.
28. Steen EE, Källén K, Maršál K, et al. Impact of sex on perinatal mortality and morbidity in twins. *J Perinat Med.* 2014;42(2):225-31. doi:10.1515/jpm-2013-0147.
29. Melamed N, Yogev Y, Glezerman M. Effect of fetal sex on pregnancy outcome in twin pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2009; 114(5):1085-92. doi:10.1097/AOG.0b013e3181bd8874.
30. Sinha A, Madden J, Ross-Degnan D, et al. Reduced risk of neonatal respiratory infections among breastfed girls but not boys. *Pediatrics.* 2003;112(4):e303. doi:10.1542/peds.112.4.e303.
31. Chubarov TV, Bessonova AV, Zhdanova OA, et al. Risk Factors for Obesity Development in Different Periods of Childhood. *Obesity and metabolism.* 2021;18(2):163-8. (In Russ.) Чубаров Т.В., Бессонова А.В., Жданова О.А. и др. Факторы риска развития ожирения в различные периоды детства. *Ожирение и метаболизм.* 2021;18(2):163-8. doi:10.14341/omet12756.
32. Gabory A, Roseboom TJ, Moore T, et al. Placental contribution to the origins of sexual dimorphism in health and diseases: sex chromosomes and epigenetics. *Biol Sex Differ.* 2013;4(1):5. doi:10.1186/2042-6410-4-5.
33. Herba CM, Glover V. The Developmental Effects of Prenatal Maternal Stress: Evolutionary Explanations. In: Wazana, A., Székely, E., Oberlander, T.F. (eds) *Prenatal Stress and Child Development.* Springer, Cham. 2021. doi:10.1007/978-3-030-60159-1_3. ISBN: 978-3-030-60158-4.
34. World Health Organization. Regional Office for Europe. (2018). The health and well-being of men in the WHO European Region: better health through a gender approach. World Health Organization. Regional Office for Europe. (In Russ.) Всемирная организация здравоохранения. Европейское региональное бюро. (2020). Здоровье и благополучие мужчин в Европейском регионе ВОЗ: улучшение здоровья в рамках гендерного подхода. Всемирная организация здравоохранения. Европейское региональное бюро. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332322>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. ISBN: 978 92 890 5661 8.
35. Shalnova SA, Maksimov SA, Balanova YuA, et al. Adherence to a healthy lifestyle of the Russian population depending on the socio-demographics. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(2):2452. (In Russ.) Шальнова С.А., Максимов С.А., Баланова Ю.А. и др. Приверженность к здоровому образу жизни в российской популяции в зависимости от социально-демографических характеристик населения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020;19(2):2452. doi:10.15829/1728-8800-2020-2452.
36. Appelman Y, van Rijn BB, Ten Haaf ME, et al. Sex differences in cardiovascular risk factors and disease prevention. *Atherosclerosis.* 2015;241(1):211-8. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.027.
37. Shapovalova EB, Maksimov SA, Artamonova GV. Gender differences of cardiovascular risk. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;(4):99-104. (In Russ.) Шаповалова Э.Б., Максимов С.А., Артамонова Г.В. Половые и гендерные различия сердечно-сосудистого риска. *Российский кардиологический журнал.* 2019;(4):99-104. doi:10.15829/1560-4071-2019-4-99-104.
38. Fiechter M, Haider A, Bengs S, et al. Sex-dependent association between inflammation, neural stress responses, and impaired myocardial function. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020;47(8): 2010-5. doi:10.1007/s00259-019-04537-8.
39. Boldueva SA, Evdokimov DS. Takotsubo cardiomyopathy. Literature review: clinical performance, diagnostic algorithm,

- treatment, prognosis. Part II. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(3S):4994. (In Russ.) Болдуева С. А., Евдокимов Д. С. Кардиомиопатия такоцубо. Обзор данных литературы: клиническая картина, алгоритм диагностики, лечение, прогноз. Часть II. Российский кардиологический журнал. 2022;27(3S):4994. doi:10.15829/1560-4071-2022-4994.
40. Zhernakova DV, Sinha T, Andreu-Sánchez S, et al. Age-dependent sex differences in cardiometabolic risk factors. *Nat Cardiovasc Res*. 2022;1:844-54. doi:10.1038/s44161-022-00131-8.
 41. Peters SA, Woodward M. Women's reproductive factors and incident cardiovascular disease in the UK Biobank. *Heart*. 2018;104(13):1069-75. doi:10.1136/heartjnl-2017-312289.
 42. Erina AM, Usoltsev DA, Boyarinova MA, et al. Appointment of lipid-lowering therapy in the Russian population: comparison of SCORE and SCORE2 (according to the ESSE-RF study). *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(5):5006. (In Russ.) Ерина А. М., Усольцев Д. А., Бояринова М. А. и др. Потребность в назначении гиполипидемической терапии в российской популяции: сравнение шкал SCORE и SCORE2 (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(5):5006. doi:10.15829/1560-4071-2022-5006.
 43. Kharisova Ek, Baleeva LV, Galeeva ZM, et al. Gender differences in the course of myocardial infarction. *Emergency Cardiology*. 2018;(4):35-40. (In Russ.) Харисова Э. Х., Балеева Л. В., Галеева З. М. и др. Гендерные различия в течении инфаркта миокарда. *Неотложная кардиология* 2018;(4):35-40. doi:10.25679/EMERGECARDIOLOGY.2019.92.81.004.
 44. Coventry LL, Finn J, Bremner AP. Sex differences in symptom presentation in acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Heart Lung*. 2011;40(6):477-91. doi:10.1016/j.hrtlung.2011.05.001.
 45. Trisvetova EL. Coronary Microvascular Dysfunction: Epidemiology, Clinical Presentation, Diagnosis and Treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(2):186-96. (In Russ.) Трисветова Е. Л. Коронарная микрососудистая дисфункция: эпидемиология, клиника, диагностика и лечение. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(2): 186-96. doi:10.20996/1819-6446-2023-04-02.
 46. Herscovici R, Sedlak T, Wei J, et al. Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA): What Is the Risk? *J Am Heart Assoc*. 2018;7(17):e008868. doi:10.1161/JAHA.118.008868.
 47. Podzolkov VI, Bragina AE, Podzolkova NM. Menopausal hormone therapy and heart disease prevention: desired or valid? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(3):94-106. (In Russ.) Подзолков В. И., Брагина А. Е., Подзолкова Н. М. Менопаузальная гормональная терапия и сердечно-сосудистая профилактика: желаемое или действительное? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(3):94-106. doi:10.15829/1728-8800-2019-3-94-106.
 48. Regitz-Zagrosek V. Sex and Gender Differences in Heart Failure. *Int J Heart Fail*. 2020;2(3):157-81. doi:10.36628/ijhf.2020.0004.
 49. Alam M, Bandeali SJ, Kayani WT, et al. Comparison by meta-analysis of mortality after isolated coronary artery bypass grafting in women versus men. *Am J Cardiol*. 2013;112(3):309-17. doi:10.1016/j.amjcard.2013.03.034.
 50. White-Williams C, Rossi LP, Bittner VA, et al. American Heart Association Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; and Council on Epidemiology and Prevention. Addressing Social Determinants of Health in the Care of Patients With Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(22):e841-63. doi:10.1161/CIR.0000000000000767.
 51. McMurray JJV, Jackson AM, Lam CSP, et al. Effects of Sacubitril-Valsartan Versus Valsartan in Women Compared With Men With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: Insights From PARAGON-HF. *Circulation*. 2020;141(5):338-51. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044491.
 52. Vicent L, Ayesta A, Esteban-Fernández A, et al. Sex Influence on the Efficacy and Safety of Sacubitril/Valsartan. *Cardiology*. 2019;142(2):73-8. doi:10.1159/000498984.
 53. Santema BT, Ouwerkerk W, Tromp J, et al. Identifying optimal doses of heart failure medications in men compared with women: a prospective, observational, cohort study. *Lancet*. 2019;394(10205):1254-63. doi:10.1016/S0140-6736(19)31792-1.
 54. Zusterzeel R, Selzman KA, Sanders WE, et al. Cardiac Resynchronization Therapy in Women: US Food and Drug Administration Meta-analysis of Patient-Level Data. *JAMA Intern Med*. 2014;174(8):1340-8. doi:10.1001/jamainternmed.2014.2717.
 55. EUGenMed Cardiovascular Clinical Study Group; Regitz-Zagrosek V, Oertelt-Prigione S, et al. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes. *Eur Heart J*. 2016;37(1):24-34. doi:10.1093/eurheartj/ehv598.
 56. Greenwood BN, Carnahan S, Huang L. Patient-physician gender concordance and increased mortality among female heart attack patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(34):8569-74. doi:10.1073/pnas.1800097115.
 57. Bushnell CD, Chaturvedi S, Gage KR, et al. Sex differences in stroke: Challenges and opportunities. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018;38(12):2179-91. doi:10.1177/0271678X18793324.
 58. Bockeria OL, Khubulova LN. Women with atrial fibrillation. *Annals of Arrhythmology*. 2019;16(1):15-21. (In Russ.) Бокерия О. Л., Хубулова Л. Н. Женщины с фибрилляцией предсердий. *Анналы аритмологии*. 2019;16(1):15-21. doi:10.15275/annaritm.2019.12.
 59. Maksimova MYu, Airapetova AS. Gender differences in stroke risk factors. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii imeni S. S. Korsakova*. 2019;119(12 2):58-64. (In Russ.) Максимова М. Ю., Айрапетова А. С. Гендерные особенности отдельных факторов риска развития нарушений мозгового кровообращения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2019;119(12 2):58-64.
 60. Rexrode KM, Madsen TE, Yu AYY, et al. The Impact of Sex and Gender on Stroke. *Circ Res*. 2022;130(4):512-28. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.319915.
 61. Okoth K, Chandan JS, Marshall T, et al. Association between the reproductive health of young women and cardiovascular disease in later life: umbrella review. *BMJ*. 2020;371:m3502. doi:10.1136/bmj.m3502. Erratum in: *BMJ*. 2020;371:m3963.
 62. Bushnell C, Howard VJ, Lisabeth L, et al. Sex differences in the evaluation and treatment of acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol*. 2018;17(7):641-50. doi:10.1016/S1474-4422(18)30201-1.
 63. Gdovinova Z, Kremer C, Lorenzano S, et al. Aspirin for Primary Stroke Prevention; Evidence for a Differential Effect in Men and Women. *Front Neurol*. 2022;13:856239. doi:10.3389/fneur.2022.856239.
 64. Strong B, Lisabeth LD, Reeves M. Sex differences in IV thrombolysis treatment for acute ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2020;95(1):e11-e22. doi:10.1212/WNL.0000000000009733.
 65. Ouyang M, Shajahan S, Liu X, et al. Sex differences in the utilization and outcomes of endovascular treatment after acute ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Front Glob Womens Health*. 2023;3:1032592. doi:10.3389/fgwh.2022.1032592.
 66. Rubin JB, Lagas JS, Broestl L, et al. Sex differences in cancer mechanisms. *Biol Sex Differ*. 2020;11(1):17. doi:10.1186/s13293-020-00291-x.

67. Clocchiatti A, Cora E, Zhang Y, et al. Sexual dimorphism in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2016;16(5):330-9. doi:10.1038/nrc.2016.30.
68. Rubin JB. The spectrum of sex differences in cancer. *Trends Cancer*. 2022;8(4):303-15. doi:10.1016/j.trecan.2022.01.013.
69. Barberio AM, Alareeki A, Viner B, et al. Central body fatness is a stronger predictor of cancer risk than overall body size. *Nat Commun*. 2019;10(1):383. doi:10.1038/s41467-018-08159-w.
70. Podolskiy DI, Lobanov AV, Kryukov GV, et al. Analysis of cancer genomes reveals basic features of human aging and its role in cancer development. *Nat Commun*. 2016;7:12157. doi:10.1038/ncomms12157.
71. Williams LA, Richardson M, Marcotte EL, et al. Sex ratio among childhood cancers by single year of age. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(6):e27620. doi:10.1002/pbc.27620.
72. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(10):626-38. doi:10.1038/nri.2016.90.
73. Dunford A, Weinstock DM, Savova V, et al. Tumor-suppressor genes that escape from X-inactivation contribute to cancer sex bias. *Nat Genet*. 2017;49(1):10-6. doi:10.1038/ng.3726.
74. Özdemir BC, Gerard CL, Espinosa da Silva C. Sex and Gender Differences in Anticancer Treatment Toxicity: A Call for Revisiting Drug Dosing in Oncology. *Endocrinology*. 2022;163(6):bqac058. doi:10.1210/endocr/bqac058.
75. Ye Y, Jing Y, Li L, et al. Sex-associated molecular differences for cancer immunotherapy. *Nat Commun*. 2020;11(1):1779. doi:10.1038/s41467-020-15679-x.
76. Li X, Feng X, Sun X, et al. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990-2019. *Front Aging Neurosci*. 2022;14:937486. doi:10.3389/fnagi.2022.937486.
77. Malashenkova IK, Krynskiy SA, Mamoshina MV, et al. APOE gene polymorphism: the impact of APOE4 allele on systemic inflammation and its role in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Medical Immunology (Russia)*. 2018;20(3):303-12. (In Russ.) Малашенкова И. К., Крынский С. А., Мамошина М. В. и др. Полиморфизм гена APOE: влияние аллеля APOE4 на системное воспаление и его роль в патогенезе болезни Альцгеймера. *Медицинская иммунология*. 2018;20(3):303-12. doi:10.15789/1563-0625-2018-3-303-312.
78. Riedel BC, Thompson PM, Brinton RD. Age, APOE and sex: Triad of risk of Alzheimer's disease. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016;160:134-47. doi:10.1016/j.jsbmb.2016.03.012.
79. Rahman A, Jackson H, Hristov H, et al. Sex and Gender Driven Modifiers of Alzheimer's: The Role for Estrogenic Control Across Age, Race, Medical, and Lifestyle Risks. *Front Aging Neurosci*. 2019;11:315. doi:10.3389/fnagi.2019.00315.
80. Nebel RA, Aggarwal NT, Barnes LL, et al. Understanding the impact of sex and gender in Alzheimer's disease: A call to action. *Alzheimers Dement*. 2018;14(9):1171-83. doi:10.1016/j.jalz.2018.04.008.
81. Brinton RD, Yao J, Yin F, et al. Perimenopause as a neurological transition state. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(7):393-405. doi:10.1038/nrendo.2015.82.
82. Ma M, Dorstyn D, Ward L, et al. Alzheimers' disease and caregiving: a meta-analytic review comparing the mental health of primary carers to controls. *Aging Ment Health*. 2018;22(11):1395-405. doi:10.1080/13607863.2017.1370689.
83. Eikelboom WS, Pan M, Ossenkoppele R, et al. Sex differences in neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease dementia: a meta-analysis. *Alzheimers Res Ther*. 2022;14(1):48. doi:10.1186/s13195-022-00991-z.
84. Canevelli M, Quarata F, Remiddi F, et al. Sex and gender differences in the treatment of Alzheimer's disease: A systematic review of randomized controlled trials. *Pharmacol Res*. 2017;115:218-23. doi:10.1016/j.phrs.2016.11.035.
85. Martinkova J, Quevenco FC, Karcher H, et al. Proportion of Women and Reporting of Outcomes by Sex in Clinical Trials for Alzheimer Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2021;4(9):e2124124. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.24124.

Особенности гиполипидемической терапии у реципиентов печеночного трансплантата

Кучеров А. А.¹, Ершова А. И.¹, Сюткин В. Е.^{2,3}, Драпкина О. М.¹

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ²ФГБУ "ГНЦ ФМБА им. А. И. Бурназяна" ФМБА России. Москва; ³ГБУЗ "НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского ДЗМ". Москва, Россия

Трансплантация печени (ТП) требует не только тщательно организованной системы мониторингирования состояния пациентов в раннем послеоперационном периоде, но и надежной координации действий врачей разных специальностей в отдаленном периоде, в частности врачей терапевтического профиля, что обусловлено улучшением выживаемости реципиентов печеночного трансплантата, смещением в структуре смертности в сторону сердечно-сосудистых заболеваний и необходимостью коррекции часто возникающих у реципиентов донорской печени метаболических осложнений, в частности гиперлипидемии. Лечение нарушений липидного обмена после ТП включает изменение образа жизни, коррекцию иммуносупрессивной терапии и применение медикаментозной гиполипидемической терапии (ГЛТ), снижающей сердечно-сосудистый риск. Применение ГЛТ у пациентов после ТП ограничивают потенциальные побочные эффекты, обусловленные лекарственными взаимодействиями, в частности миопатия вплоть до рабдомиолиза. Согласно текущим клиническим рекомендациям, у пациентов после ТП наиболее безопасным представляется назначение правастатина и флувастатина, применение которых ограничено низкой доступностью и невысокой эффективностью. Перспективным представляется расширение возможностей ГЛТ у пациентов после ТП за счет применения эзетимиба, имеющего потенциально благоприятный профиль пере-

носимости при сочетании с иммуносупрессантами, питавастатина, метаболизирующегося через изоферменты цитохрома Р-450, не вовлеченные в метаболизм иммуносупрессантов, и метаболически нейтральных ингибиторов PCSK9.

Ключевые слова: трансплантация печени, сердечно-сосудистый риск, атеросклероз, гиполипидемическая терапия, статины, эзетимиб, ингибиторы PCSK9, иммуносупрессивные препараты.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 28/11-2023

Рецензия получена 29/12-2023

Принята к публикации 29/12-2023



Для цитирования: Кучеров А. А., Ершова А. И., Сюткин В. Е., Драпкина О. М. Особенности гиполипидемической терапии у реципиентов печеночного трансплантата. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(12):3872. doi:10.15829/1728-8800-2023-3872. EDN WZKBXF

Features of lipid-lowering therapy in liver transplant recipients

Kuchеров А. А.¹, Ershova A. I.¹, Syutkin V. E.^{2,3}, Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Burnasyan Federal Medical Biophysical Center. Moscow;

³Skifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. Moscow, Russia

Liver transplantation (LT) requires not only a carefully organized system for monitoring the condition of patients in the early postoperative period, but also reliable coordination of the actions of doctors of different specialties in the long-term period. This is due to improved survival of liver transplant recipients and a shift in the mortality structure towards cardiovascular diseases and the need to correct metabolic complications that often occur in recipients, in particular hyperlipidemia. Treatment of lipid metabolism disorders after LT includes lifestyle changes, immunosuppressive and lipid-lowering therapy (LLT), which reduces cardiovascular risk. The use of LLT in patients after LT is limited by potential side effects caused by drug interactions, in particular myopathy up to rhabdomyolysis. According to current clinical guidelines, the safest treatment for patients after LT is pravastatin and fluvastatin, the use of which is limited by low availability and low efficacy. It seems promising

to improve LLT in patients after LT through the use of ezetimibe, which has a potentially favorable tolerability profile when combined with immunosuppressants, as well as pitavastatin, which is metabolized through cytochrome P-450 isoenzymes not involved in the metabolism of immunosuppressants, and metabolically neutral PCSK9 inhibitors.

Keywords: liver transplantation, cardiovascular risk, atherosclerosis, lipid-lowering therapy, statins, ezetimibe, PCSK9 inhibitors, immunosuppressive drugs.

Relationships and Activities: none.

Kuchеров А. А. * ORCID: 0000-0001-9256-6674, Ershova A. I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Syutkin V. E. ORCID: 0000-0001-8391-5211, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: kucherovalexey@yandex.ru

[Кучеров А. А. * — исследователь-лаборант лаборатории клиномики, ORCID: 0000-0001-9256-6674, Ершова А. И. — д.м.н., зам. директора по фундаментальной науке, руководитель лаборатории клиномики, ORCID: 0000-0001-7989-0760, Сюткин В. Е. — д.м.н., профессор кафедры хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования; в.н.с. отделения трансплантации печени, ORCID: 0000-0001-8391-5211, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

*Corresponding author: kucherovalexey@yandex.ru

Received: 28/11-2023

Revision Received: 29/12-2023

Accepted: 29/12-2023

For citation: Kuchero A. A., Ershova A. I., Syutkin V. E., Drapkina O. M. Features of lipid-lowering therapy in liver transplant recipients. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(12):3872. doi:10.15829/1728-8800-2023-3872. EDN WZKBXF

ГЛТ — гиполипидемическая терапия, ДЛП — дислипидемия, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛОНП — липопротеины очень низкой плотности, МС — метаболический синдром, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, ПТ — печеночный трансплантат, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, ТП — трансплантация печени, ХС — холестерин, PCSK9 — пропротеинконвертаза субтилизин/кексин типа 9.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- В структуре смертности пациентов, перенесших трансплантацию печени (ТП), в отдаленном посттрансплантационном периоде лидирующие позиции занимают сердечно-сосудистые события.
- Сердечно-сосудистые заболевания у пациентов, перенесших ТП, обусловлены метаболическими осложнениями, в т.ч. гиперлипидемией, обусловленными, в частности, длительной иммуносупрессивной терапией.
- Применение гиполипидемической терапии у пациентов, перенесших ТП, ограничено лекарственными взаимодействиями между гиполипидемическими лекарственными средствами и иммуносупрессантами.

Что добавляют результаты исследования?

- Возможности гиполипидемической терапии у пациентов после ТП могут быть расширены за счет применения эзетимиба, имеющего потенциально благоприятный профиль переносимости при сочетании с иммуносупрессантами, питавастатином, метаболизирующегося через изоферменты цитохрома P-450, не вовлеченные в метаболизм иммуносупрессантов, и ингибиторов PCSK9, метаболически нейтральных по отношению к иммуносупрессантам.

Key messages

What is already known about the subject?

- In the mortality structure of patients after liver transplantation (LT), cardiovascular events occupy the leading position in the long-term post-transplantation period.
- Cardiovascular diseases in patients after LT are caused by metabolic complications, including hyperlipidemia, caused, in particular, by long-term immunosuppressive therapy.
- Lipid-lowering therapy in patients after LT is limited by drug interactions between lipid-lowering drugs and immunosuppressants.

What might this study add?

- The potential of lipid-lowering therapy in patients after LT can be expanded through the use of ezetimibe, which has a potentially favorable tolerability profile when combined with immunosuppressants, as well as pitavastatin, which is metabolized through cytochrome P-450 isoenzymes not involved in the metabolism of immunosuppressants, and metabolically neutral PCSK9 inhibitors.

Введение

Трансплантация печени (ТП) является радикальным способом лечения терминальной стадии хронических заболеваний печени, фульминантной печеночной недостаточности, а также злокачественных новообразований печени¹. В связи с улучшением иммуносупрессии за последние годы произошли серьезные изменения в структуре смертности реципиентов печеночного трансплантата (ПТ): при сохраняющейся повышенной летальности, по сравнению с общей популяцией, в структуре смертности реципиентов внепеченоч-

ные причины преобладают над патологией ПТ [1]. Одной из ведущих внепеченочных причин заболеваемости и смерти у реципиентов печени выступают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), вклад которых в заболеваемость и смертность после ТП в последние годы растет и достигает 20% даже при отсутствии метаболических нарушений до ТП [2, 3]. Риск ССЗ после ТП в 3 раза выше, чем в общей популяции [4], и колеблется от 9% через 5 лет до 24% через 10 лет после операции [5].

ССЗ у реципиентов печени в основном являются следствием развития и/или прогрессирования метаболического синдрома (МС) и всех его компонентов (артериальная гипертензия, дислипидемия (ДЛП), ожирение и др.). Метаболические нарушения возникают в результате сочетания метаболических особенностей до ТП, побочных эффектов

¹ Российское трансплантологическое общество. "Трансплантация печени, наличие трансплантированной печени, отмирание и отторжение трансплантата печени". Клинические рекомендации. 2020:95. <https://www.transpl.ru/specialists/rto/> (10 декабря 2023г).

иммуносупрессивной терапии, являющейся драйвером метаболических нарушений, изменений метаболизма и гемодинамики после ТП и малоподвижного образа жизни [6]. Продemonстрировано, что у пациентов с ТП по поводу неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) выживаемость в течение первого года после ТП ниже, чем у реципиентов в исходе гепатита С или алкогольной болезни печени, и высокий риск смерти в основном связан с сердечно-сосудистыми событиями [7].

Одним из ведущих факторов риска ССЗ у пациентов, перенесших ТП, выступает атерогенная ДЛП, развивающаяся в структуре МС. У 51-66% пациентов, перенесших ТП, развивается гиперхолестеринемия, а у 50% — гипертриглицеридемия [8, 9]. По данным Gojowu D, et al. (2022), частота как гиперхолестеринемии, так и гипертриглицеридемии через 2 года после ТП увеличивается в 3 раза [10].

Цель обзора — анализ литературных данных о патогенезе развития ДЛП и особенностях гиполипидемической терапии (ГЛТ) у пациентов после ТП.

Методологические подходы

Поиск публикаций был проведен в базах данных PubMed, eLibrary.ru, РИНЦ с использованием ключевых слов: трансплантация печени (liver transplantation), реципиенты печени (liver recipients), постоперационная заболеваемость (postoperative morbidity), сердечно-сосудистое заболевание (cardiovascular disease), гиперлипидемия (hyperlipidemia), гиполипидемическая терапия (hypolipidemic therapy), ингибиторы PCSK9 (PCSK9 inhibitors), статины (statins), эзетимиб (ezetimibe), иммуносупрессивная терапия (immunosuppressive therapy), межлекарственные взаимодействия (drug-drug interactions). Проведен анализ информации, представленной в литературных обзорах, оригинальных исследованиях, метаанализах и клинических рекомендациях. Всего проанализировано 214 литературных источников; после тщательного отбора (исключения тезисов в сборниках, малодостоверных публикаций, публикаций на других языках кроме русского и английского) выбрано 43 публикации. Глубина поиска составила 10 лет: 2013-2023гг. В обзоре также представлены источники, опубликованные ранее 2013г, если в них содержится ценная информация, касающаяся данной темы.

Результаты и обсуждение

Этиология гиперлипидемии после ТП

Этиология липидных нарушений у реципиентов ПТ многофакторная: от всех тех факторов, которые имеются в общей популяции (генетическая предрасположенность, возраст, нарушения питания и др.) до специфических, характерных именно для реципиентов ПТ [11]. Центральную роль в метаболизме липидов играет печень, при этом инсулинорезистентность, увеличение массы тела, вос-

паление жировой ткани и развитие НАЖБП после ТП способствуют развитию атерогенной ДЛП у реципиентов ПТ. Перечисленные факторы в сочетании с иммуносупрессивной терапией и метаболическими факторами риска, существовавшими еще до ТП, синергично изменяют метаболизм липидов, приводя к избыточной продукции проатерогенных липопротеинов, которые способствуют повышенному риску сердечно-сосудистых событий, наблюдаемых у реципиентов ПТ [12] (рисунок 1).

Липидный профиль у пациентов после ТП

Выраженность ДЛП у реципиентов ПТ варьирует в зависимости от сопутствующих заболеваний и выбранной схемы иммуносупрессии. В большинстве случаев ДЛП включает в себя повышение уровня общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП), ХС липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП) и триглицеридов (ТГ) [13]. Уровень общего ХС у реципиентов ПТ обычно увеличивается постепенно — у 5, 13 и 27% через 1, 3 и 6 мес., соответственно. Гипертриглицеридемия может встречаться изолированно, развиваясь уже в течение первого месяца после ТП [14]. Chhatrala R, et al. (2015) показали, что реципиенты печени без ДЛП, сахарного диабета и ишемической болезни сердца в анамнезе не отличаются по уровню общего ХС, ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) и ХС ЛНП от пациентов, сопоставимых по возрасту, полу и индексу массы тела, а также без значимых хронических заболеваний. При этом реципиенты печени имеют значительно более высокий уровень ХС в мелких плотных частицах ЛНП ($33,6 \pm 14$ vs $25,9 \pm 9,9$ мг/дл; $p < 0,001$), аполипопротеина В (98 ± 37 vs 88 ± 24 мг/дл; $p < 0,01$), большую концентрацию и больший размер ЛОНП и меньшую концентрацию ХС ЛВП, что свидетельствует о проатерогенном липидном спектре еще до развития клинико-лабораторных проявлений МС [15]. Idowu MO, et al. (2015) продемонстрировали, что у реципиентов ПТ с НАЖБП, развившейся *de novo* после ТП, более высокие концентрации в сыворотке крови ХС в составе мелких плотных ЛНП ($34,8 \pm 16,9$ vs $22,7 \pm 11,2$ мг/дл; $p < 0,001$), концентрация мелких плотных частиц ЛНП (770 ± 440 vs 486 ± 402 нмоль/л; $p < 0,01$), концентрация частиц ЛОНП ($7,90 \pm 7,91$ vs $3,86 \pm 3,18$ нмоль/л; $p < 0,01$) и размер ЛОНП ($51,9 \pm 6,4$ vs $48,7 \pm 6,3$ нм; $p = 0,06$) [16]. В исследовании Siddiqui MB, et al. (2019) именно уровень ХС мелких плотных частиц ЛНП > 25 мг/дл, в отличие от ХС ЛНП > 100 мг/дл, был независимо от сахарного диабета, артериальной гипертензии, пола, этнической принадлежности, ожирения, этиологии заболевания печени и приема статинов ассоциирован с сердечно-сосудистыми событиями у реципиентов ПТ [17].

Иммуносупрессивная терапия и гиперлипидемия

Пожизненная иммуносупрессивная терапия является краеугольным компонентом терапевтиче-

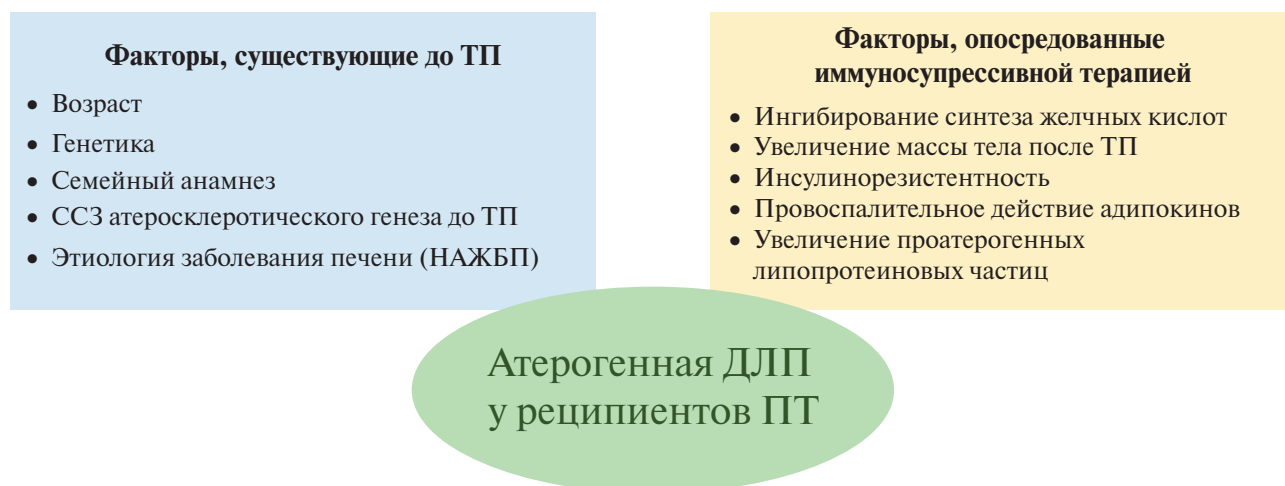


Рис. 1 Факторы развития атерогенной ДЛП у реципиентов ПТ.

Примечание: ДЛП — дислипидемия, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, ПТ — печеночный трансплантант, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТП — трансплантация печени.

ского ведения пациентов после перенесенной ТП, и именно она обуславливает минимизацию летальных исходов в связи с отторжением трансплантата. Однако сама по себе иммуносупрессия может оказывать негативное влияние на течение МС. Так, общеизвестным фактором является то, что наиболее часто применяемые у пациентов после ТП иммуносупрессанты, такие как ингибиторы кальциневрина (циклоспорин, такролимус), ингибиторы мишени рапамицина (сиролимус и эверолимус), глюкокортикостероиды, ассоциированы с развитием и прогрессированием артериальной гипертензии, сахарного диабета, ожирения и ДЛП [18]. Независимо от традиционных факторов риска, развитию ДЛП у пациентов после ТП может способствовать возвратный или развившийся *de novo* стеатоз печени, обусловленный длительной иммуносупрессией в сочетании с несоблюдением рекомендаций по здоровому образу жизни [19]. Подавляющее большинство препаратов, применяемых для поддерживающей иммуносупрессии, вызывает как усиление исходных метаболических нарушений, так и появление их *de novo* после ТП [15].

Механизмы развития ДЛП при использовании разных иммуносупрессантов различаются. Глюкокортикостероиды вызывают апоптоз β -клеток поджелудочной железы, увеличивают инсулинорезистентность и снижают запасы гликогена, обуславливая тем самым развитие и прогрессирование ожирения и сахарного диабета. Увеличивая инсулинорезистентность, глюкокортикостероиды усиливают липолиз и обратный захват печенью жирных кислот, использующихся для синтеза ТГ, которые входят в состав ЛОНП. Повышение на фоне терапии глюкокортикостероидами активности ацетилкоэнзим А карбоксилазы и синтазы жирных кислот приводит к чрезмерной продукции ТГ и ЛОНП.

Ингибирование липопротеинлипазы уменьшает клиренс хиломикронов и ЛОНП. Также существуют данные о дисфункции рецепторов к ЛНП на поверхности печени, возникающей при длительной терапии кортикостероидами. Все эти механизмы приводят к атерогенной ДЛП с преимущественным повышением уровня ХС ЛНП, ХС ЛОНП и ТГ [20].

Ингибиторы кальциневрина, и первый их представитель циклоспорин, одобренный FDA в 1983г, произвели революцию в иммуносупрессии, однако препараты этой группы, как и кортикостероиды, способствуют развитию ДЛП. Циклоспорин, имея определенное сродство к рецепторам ЛНП, снижает способность ЛНП связываться с ЛНП-рецепторами на поверхности печени. Циклоспорин уменьшает уровень липопротеинлипазы, препятствуя расщеплению ТГ ЛОНП до жирных кислот и глицерина, которые потом усваиваются тканями и увеличивают активность печеночной липазы, стимулирующей трансформацию липопротеинов промежуточной плотности в ЛНП. Одним из эффектов циклоспоринона является снижение секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы за счет их апоптоза, что также приводит к повышению уровня жирных кислот. ДЛП, вызываемая циклоспорином, схожа с таковой при терапии глюкокортикостероидами, но с большим повышением уровня ХС ЛНП [21]. Описано повышение уровня ХС ЛНП на фоне терапии циклоспорином на 12-57%, ТГ на 9-69% [22].

Такролимус — второй из представителей ингибиторов кальциневрина, оказывает схожее с циклоспорином действие на липидный обмен, однако выраженность ДЛП на фоне терапии такролимусом меньше, чем на фоне циклоспоринона [23]. Так, описано увеличение уровня ХС ЛНП на 3-40%, ТГ на 5-44% [24]. Отмечается прямое дозозависимое влия-

Таблица 1

Пересечение путей биотрансформации и элиминации статинов и иммуносупрессантов

Путь метаболизма	Иммуносупрессанты		Статины	
	Субстрат		Ингибитор	Субстрат
	мощный	умеренный		
CYP3A4	Такролимус Циклоспорин	Циклоспорин Эверолимус		Симвастатин, Ловастатин, Аторвастатин, Розувастатин (малая часть), Флувастатин 20%, Правастатин 10-20%
	Эверолимус		Аторвастатин (слабый)	
CYP3A3				Правастатин 10-20%
CYP2C9			Флувастатин (слабый)	Розувастатин (большая часть), Флувастатин 75%, Питавастатин (большая часть)
CYP2C19				Розувастатин (малая часть)
CYP2D6				Розувастатин (малая часть)
CYP2C8				Флувастатин 5%, Питавастатин (малая часть)
P-гликопротеин	Эверолимус	Эверолимус		Симвастатин, Ловастатин, Аторвастатин, Правастатин 10-20%
	Такролимус	Такролимус		
	Циклоспорин	Циклоспорин		
BCRP		Такролимус		все статины
		Циклоспорин		
OATP1B1		Такролимус		все статины
		Циклоспорин		
Изомеризация и ферментное гидроксирование до кетонов				Правастатин (большая часть)

яние ингибиторов кальциневрина на выраженность ДЛП [25].

Другая группа препаратов, широко используемых для поддерживающей иммуносупрессии у пациентов после ТП, — ингибиторы мишени рапамицина (ингибиторы пролиферативного сигнала, или mTOR-ингибиторы), к которым относятся препараты эверолимус и сиролимус. ДЛП на фоне терапии mTOR-ингибиторами в основном проявляется в виде гипертриглицеридемии. Уровень ХС ЛНП также увеличивается, но в меньшей степени, чем уровень ТГ: ХС ЛНП на 24-52%, ТГ на 27-96% [22]. Предполагается, что в основе развития ДЛП при терапии mTOR-ингибиторами лежит угнетение активности липопротеинлипазы, снижение катаболизма атерогенных липопротеинов, содержащих аполипопротеин В, и увеличение продукции ЛОНП [26]. Ингибирование секреции

инсулина и усиление инсулинорезистентности на фоне терапии mTOR-ингибиторами способствуют развитию ДЛП. Влияние этой лекарственной группы на ДЛП также дозозависимо [27]. Обычно mTOR-ингибиторы вызывают наибольшие нарушения липидного обмена по сравнению с другими иммуносупрессантами, при этом ряд исследований продемонстрировали усугубление ДЛП при переводе пациентов с mTOR-ингибиторов на циклоспорин — отмечено дополнительное увеличение уровня ХС ЛНП на 15-25%, ТГ на 26-57% [25].

Азатиоприн и препараты микофеноловой кислоты — единственные иммуносупрессанты, применение которых не ассоциировано с нарушениями липидного обмена [25]. В то же время азатиоприн и микофенолат — это препараты второй линии иммуносупрессии, использование которых в качестве монотерапии обычно не практикуется [23].

Подходы к коррекции нарушений липидного обмена после ТП

В соответствии с современными клиническими рекомендациями решение о тактике лечения нарушений липидного обмена рекомендуется принимать в зависимости от исходного уровня сердечно-сосудистого риска (ССР). У пациентов умеренного ССР рекомендован целевой уровень ХС ЛНП <2,6 ммоль/л, высокого риска — ХС ЛНП <1,8 ммоль/л, очень высокого риска — ХС ЛНП <1,4 ммоль/л. Целевым уровнем ТГ вне зависимости от ССР является уровень ТГ <1,7 ммоль/л².

Немедикаментозные подходы для нормализации липидного обмена включают гиполипидемическую диету, снижение массы тела и физическую активность².

Другим подходом к лечению ДЛП после ТП является осторожная коррекция иммуносупрессии, без риска возникновения дисфункции/отторжения трансплантата¹. Так, например, уменьшение дозы глюкокортикостероидов или отказ от их применения приводит к снижению уровня ХС ЛНП на 7-21%, ТГ на 3-29%. Отказ от применения циклоспорина и назначение такролимуса также способствует снижению атерогенных фракций липидов: ТГ на 10-27%, ХС ЛНП на 10-32%. Положительное влияние на липидный обмен может оказывать снижение дозы mTOR-ингибиторов или полная их отмена [25].

Оптимизации иммуносупрессии, изменения образа жизни обычно бывает недостаточно для достижения целевого уровня ХС атерогенных липопротеинов, особенно если у пациента высокий или очень высокий ССР. В последнем случае требуется назначение медикаментозной ГЛТ, снижающей ССР, к которой относятся статины, ингибиторы абсорбции ХС (эзетимиб) и ингибиторы PCSK9 (пропротеинконвертазы субтилизин/кексин типа 9). Для коррекции гипертриглицеридемии может применяться фенофибрат². Однако лекарственные взаимодействия могут ограничивать применение указанных препаратов у реципиентов ПТ [23].

Гиполипидемическая терапия (ГЛТ) после ТП

Статины

Статины — наиболее изученная группа препаратов, давно и эффективно используемая для лечения гиперлипидемии. Эффективность статинов в отношении предотвращения сердечно-сосудистых катастроф доказана убедительно в многочисленных клинических исследованиях. Согласно последним европейским клиническим рекомендациям по лечению нарушений липидного обмена, опубликованным в 2019г, статины следует рассматривать как препараты первой линии у па-

циентов, перенесших трансплантацию солидных органов (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности — B) [28]. В исследовании Patel SS, et al. (2019) показано, что применение статинов повышает выживаемость у реципиентов ПТ (отношение рисков 0,25; 95% доверительный интервал: 0,12-0,49), при этом у 12% исследуемых развивались нежелательные явления, требующие прекращения терапии [29]. Доля назначения статинов у пациентов с атерогенной гиперлипидемией в отдаленном периоде после ТП не превышает 40%, что может быть обусловлено опасениями врачей в отношении побочных эффектов статинов у лиц, принимающих иммуносупрессивную терапию [2]. Согласно клиническим рекомендациям, начинать терапию статинами у реципиентов ПТ следует с низких доз с осторожным повышением дозы в связи с потенциальными лекарственными взаимодействиями, особенно у пациентов, принимающих циклоспорин [28].

Основным проявлением межлекарственного взаимодействия являются мышечные побочные эффекты, проявлением которых по степени нарастания являются миалгия, миопатия, миозит, мионекроз, рабдомиолиз. Наиболее значимым в отношении развития мышечных симптомов, является взаимодействие статинов и ингибиторов кальциневрина, а также статинов с mTOR-ингибиторами. При комбинированной иммуносупрессии (комбинация ингибиторов кальциневрина и mTOR-ингибиторов) в сочетании со статинами вероятность развития мышечных побочных эффектов увеличивается [25].

Предпосылкой неблагоприятного взаимодействия статинов и иммуносупрессантов является использование ими общих путей биотрансформации и элиминации. Основные метаболические пути взаимодействия иммуносупрессантов и статинов, определяющие потенциал для развития побочных эффектов, представлены в таблице 1.

Прежде всего, речь идет о системе цитохрома P450, через которую осуществляется биотрансформация до 60% всех лекарственных препаратов [30]. Межлекарственное взаимодействие с системой цитохрома P450, основы взаимодействия иммуносупрессантов и статинов, происходит в трех возможных форматах:

1) Встреча "лекарства" с индуктором цитохрома, сопровождающаяся в большинстве случаев ускорением метаболизма "лекарства" и уменьшением времени его "жизни" в плазме крови;

2) Встреча "лекарства" с ингибитором цитохрома, сопровождающаяся замедлением метаболизма "лекарства" и увеличением "жизни" в плазме крови;

3) Встреча "лекарства 1" с "лекарством 2", метаболизирующихся через одну и ту же систему ци-

² Российские клинические рекомендации "Нарушения липидного обмена". 2023. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/752_1.

тохрома, что приводит к замедлению метаболизма обоих лекарств [30].

Иммуносупрессанты обычно являются либо субстратом, либо ингибитором ферментных систем, в связи с чем отсутствует клинически значимое изменение концентрации иммуносупрессантов на фоне терапии статинами. Например, совместная терапия циклоспином и аторвастатином приводила к росту концентрации циклоспорина на 10%, а одновременное использование аторвастатина и эверолимуса не влияло на концентрацию эверолимуса [31].

CYP3A4 — основной изофермент цитохрома P450. Циклоспорин и такролимус являются ингибитором CYP3A4. Эверолимус является одновременно субстратом и ингибитором этого фермента. Аторвастатин, ловастатин, симвастатин, малая доля розувастатина и флувастатина являются субстратами CYP3A4 [25].

Остальные изоферменты цитохрома P450, вовлеченные в метаболизм статинов, практически не пересекаются с иммуносупрессантами, что минимизирует возможность возникновения побочных эффектов:

- CYP2C9 — изофермент, через который метаболизируется большая часть розувастатина, питавастатина и флувастатина;
- CYP2C19 — меньшая часть розувастатина;
- CYP2D6 — малая часть розувастатина;
- CYP 2C8 — значительная доля питавастатина и малая часть флувастатина [25, 32].

Важную роль в межлекарственном взаимодействии статинов и иммуносупрессантов играет белок множественной лекарственной чувствительности — Р-гликопротеин. Эверолимус, являясь субстратом и одновременно ингибитором Р-гликопротеина, может повышать плазменную концентрацию статинов, частично метаболизирующихся через эту ферментную систему (аторвастатин, ловастатин и симвастатин). Через Р-гликопротеин метаболизируется и небольшое количество правастатина, однако это практически не влияет на его концентрацию. Все ингибиторы кальциневрина также являются субстратом Р-гликопротеина [25].

В связи с наибольшей аффинностью таких статинов, как симвастатин, ловастатин и аторвастатин, к основному изоферменту цитохрома P 450, CYP3A4, и Р-гликопротеину, перечисленные статины максимально ассоциированы с появлением мышечных побочных эффектов. Остальные статины либо в меньшей степени метаболизируются через изоферменты цитохрома P450, в частности CYP3A4, и Р-гликопротеин, либо метаболизируются в основном не через изоферменты цитохрома P450, например, правастатин [33]. Соответственно потенциал для появления побочных эффектов сохраняется, однако в гораздо меньшей степени.

В метаболизме статинов участвуют также транспортные белки, ингибиторами которых выступают все иммуносупрессанты: полипептид-переносчик органических анионов 1В1 (OATP1В1), способствующий поступлению статинов в гепатоцит, и белок резистентности рака молочной железы (BCRP), участвующий в экскреции статинов с желчью. Пересечение путей биотрансформации статинов и иммуносупрессантов через вышеуказанные транспортные белки существует, однако оно не связано с потенциальным развитием побочных эффектов, ассоциированных именно с некоторыми изоферментами цитохрома P450 и Р-гликопротеина [25]. Рост концентрации статинов за счет ингибирования активности белков-переносчиков не сопровождается ростом эффективности статина, более того, эффективность статинов может снижаться, по всей видимости, за счет уменьшения проникновения статинов в место приложения их механизма действия — в гепатоцит [34].

Существует много неоднозначных данных о развитии нежелательных явлений при взаимодействии статинов с иммуносупрессантами. Выводы, с учетом крайней ограниченности клинических исследований в этой сфере, в основной своей массе, основаны на взаимодействии статинов с циклоспином, предполагая схожесть биохимических путей биотрансформации с другими иммуносупрессантами, в отношении которых происходит экстраполяция данных [34].

Противоречивы также и действующие клинические рекомендации, регламентирующие в какой-то степени использование статинов у пациентов, являющихся реципиентами печени и других солидных органов. Так, в рекомендациях по долгосрочному ведению пациентов после успешной ТП Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) и Американского общества трансплантологов (American Society of Transplantation, AST) 2012г (наиболее актуальный документ данных ассоциаций) говорится о важности использования статинов при коррекции ДЛП у реципиентов ПТ и предупреждается о возможности неблагоприятного взаимодействия с иммуносупрессантами, однако отсутствуют рекомендации в отношении предпочтительного выбора статинов [35]. В рекомендациях Европейской ассоциации по исследованию печени (European Association for the Study of the Liver, EASL) 2016г наиболее предпочтительными статинами у реципиентов ПТ указаны флувастатин и правастатин [36]. В клинических рекомендациях "Трансплантация печени, наличие трансплантированной печени, отмирание и отторжение трансплантата печени", разработанных Российским трансплантологическим обществом и утвержденных Минздравом России в 2020г, отражена высокая распространенность

ДЛП у реципиентов ПТ и возможность назначения статинов при неэффективности диеты, без указания особенностей межлекарственного взаимодействия и предпочтительных вариантов статинотерапии¹. Согласно рекомендациям Американской ассоциации сердца (American Heart Association, АНА) 2016г, в сочетании с иммуносупрессантами возможно назначение флувастатина (с ограничением дозы до 40 мг), в меньшей степени — правастатина (с ограничением дозы до 40 мг), розувастатина (с ограничением дозы до 5 мг) и аторвастатина (с ограничением дозы до 10 мг). Опасными считаются комбинации с ловастатином, питавастатином и симвастатином [34]. Достаточно спорным является добавление питавастатина в этот список с учетом того, что проникновение питавастатина в гепатоцит (как и других статинов) происходит посредством полипептида-переносчика OATP1B1, а дальнейший метаболизм осуществляется через ферментные системы, не пересекающиеся с иммуносупрессантами: CYP2C9 и CYP2C8³. В рекомендациях Европейского Общества Атеросклероза (European Atherosclerosis Society, EAS) 2019г питавастатин был указан как статин, метаболизирующийся изоферментами CYP2C9, CYP2C8 и имеющий меньший риск лекарственного взаимодействия с иммуносупрессантами [28]. Согласно инструкции к питавастатину, противопоказанием к его назначению является одновременный прием с циклоспорином, но не с другими иммуносупрессантами³.

Таким образом, особенности межлекарственного взаимодействия накладывают ограничения при выборе первой линии ГЛТ, статинов, у пациентов после ТП. Формально во всех имеющихся терапевтических дозах могут быть использованы только правастатин и флувастатин, однако указанные препараты относятся к категории низко- и среднеинтенсивной статинотерапии [28]. Ситуацию усложняет и крайне ограниченная лекарственная доступность правастатина и флувастатина на территории России. Использование розувастатина и аторвастатина сопряжено с большим риском неблагоприятного взаимодействия с иммуносупрессантами, при этом ограничено низкими дозами, также соответствующими статинотерапии средней интенсивности. Но и в невысоких дозах розувастатин и аторвастатин могут вызывать побочные эффекты у реципиентов ПТ. Примером тому может служить клинический случай, описанный в 2021г: тяжелый рабдомиолиз у реципиента ПТ на фоне терапии циклоспорином и аторвастатином 10 мг/сут. [37].

Эзетимиб

Эзетимиб — ингибитор абсорбции ХС в кишечнике, позволяющий снижать уровень ХС ЛНП на

15–22%. Эзетимиб, как и статины, позволяет снижать ССР, но в меньшей степени, чем статины, поэтому является второй линией ГЛТ². Схожий эффект эзетимиба на ХС ЛНП отмечен и у пациентов после ТП. В некоторых случаях совместное применение эзетимиба и циклоспорина приводило к увеличению концентрации циклоспорина на 15% и увеличению концентрации эзетимиба от 5 до 12%. Механизм такого взаимодействия до конца не ясен. Основная гипотеза, объясняющая такое взаимодействие заключается в способности циклоспорина индуцировать образование, в процессе метаболизма эзетимиба, его более активного метаболита — эзетимиба-глюкуронида [38]. Несмотря на подобный эффект, в ряде исследований не было отмечено значимого негативного воздействия со стороны сочетанного приема эзетимиба и иммуносупрессантов [25].

Ингибиторы пропротеинконвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9)

Ингибиторы PCSK9 (алирокумаб и эволокумаб) являются наиболее современной группой гипополипидемических препаратов и представляют собой полностью человеческие моноклональные антитела, ингибирующие PCSK9. Моноклональные антитела с высокой степенью аффинности взаимодействуют с PCSK9 и ингибируют ее связывание с ЛНП-рецепторами на поверхности печени, предотвращая их деградацию. Таким образом, опосредованно повышается экспрессия ЛНП-рецепторов на поверхности печеночных клеток, что сопровождается снижением уровня ХС ЛНП в крови на 50%. Алирокумаб и эволокумаб снижают риск развития крупных сердечно-сосудистых событий на 15%². Для моноклональных антител характерна метаболическая нейтральность, в связи с чем не предполагается пересечение метаболизма ингибиторов PCSK9 и иммуносупрессантов [25, 39]. Данная метаболическая нейтральность делает ингибиторы PCSK9 весьма привлекательными для коррекции ДЛП у пациентов, перенесших ТП, в особенности у пациентов, получающих многокомпонентную иммуносупрессивную терапию. Исследований, оценивающих эффективность и переносимость ингибиторов PCSK9 именно у реципиентов ПТ, в литературе найти не удалось. Метаанализ 6 исследований с участием 97 пациентов, перенесших трансплантацию сердца, со средним периодом наблюдения 13 (3–21) мес., продемонстрировал, что терапия ингибиторами PCSK9 позволила снизить уровень ХС ЛНП на 82,61 мг/дл по сравнению с исходным уровнем, при этом не было зарегистрировано ни одного побочного явления, связанного с приемом ингибиторов PCSK9 [40].

Следует учитывать возможность того, что ингибиторы PCSK9 теоретически могут вызывать иммуноинтерферирующий эффект у пациентов,

³ Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (10 декабря 2023г).

перенесших трансплантацию, особенно с учетом причин, приведших к отмене бокоцизумаба [41]. Однако следует учитывать, что другие типы моноклональных антител с иммуносупрессивным действием уже успешно применяются у реципиентов трансплантатов, и в настоящее время иммуноинтерферирующего действия у человеческих моноклональных антител, алирокумаба и эволокумаба, не выявлено [42]. Для подтверждения этих результатов необходимы дополнительные исследования на более крупных когортах.

Недавно зарегистрированный в России новый представитель ингибиторов PCSK9, инклисиран, который, являясь малой интерферирующей рибонуклеиновой кислотой, ингибирует трансляцию белка PCSK9, еще недостаточно изучен с позиции влияния препарата на ССР 2, в связи с чем в данной статье не рассматривается.

Фибраты

Фибраты, активируя α -рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом, являются препаратами выбора при лечении ДЛП, сопровождающихся гипертриглицеридемией, и в ряде случаев, при отсутствии другой альтернативы, могут рассматриваться как опция для снижения уровня ХС ЛНП [25]². Фибраты являются слабыми индукторами изофермента CYP3A4. На фоне применения фибратов описаны случаи значительного снижения концентрации циклоспорина (18-27%) и эверолимуса (до 58%) [43]. Из-за вероятности миопатии необходимо крайне осторожно подходить к совместному использованию фибратов и статинов у пациентов после ТП.

Литература/References

1. Voskanyan SE, Syutkin VE, Sushkov AI, et al. Extrahepatic causes of morbidity and mortality of liver recipients in the long-term posttransplantation period. Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ" (Rehabilitation, Doctor and Health). 2023;13(4):134-44. (In Russ.) Восканян С.Э., Сюткин В.Е., Сушков А.И. и др. Внепечёночные причины заболеваемости и смертности реципиентов печени в отдалённом посттрансплантационном периоде. Вестник медицинского института "РЕАВИЗ". Реабилитация, Врач и Здоровье. 2023;13(4):134-44. doi:10.20340/vmi-rvz.2023.4.TX.1
2. De Luca L, Kalafateli M, Bianchi S, et al. Cardiovascular morbidity and mortality is increased post-liver transplantation even in recipients with no pre-existing risk factors. Liver Int. 2019;39(8):1557-65. doi:10.1111/liv.14185.
3. Agostini C, Buccianti S, Risaliti M, et al. Complications in Post-Liver Transplant Patients. J Clin Med. 2023;12(19):6173. doi:10.3390/jcm12196173.
4. Tsai HI, Liu FC, Lee CW, et al. Cardiovascular disease risk in patients receiving organ transplantation: a national cohort study. Transpl Int. 2017;30(11):1161-71. doi:10.1111/tri.13010.
5. Dutkowski P, De Rougemont O, Müllhaupt B, et al. Current and future trends in liver transplantation in Europe. Gastroenterology. 2010;138(3):802-9.e1-4. doi:10.1053/j.gastro.2010.01.030.
6. Becchetti C, Dirchwolf M, Banz V, et al. Medical management of metabolic and cardiovascular complications after liver transplantation. World J Gastroenterol. 2020;26(18):2138-54. doi:10.3748/wjg.v26.i18.2138.
7. Nagai S, Collins K, Chau LC, et al. Increased risk of death in first year after liver transplantation among patients with nonalcoholic steatohepatitis vs liver disease of other etiologies. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019;17(13):2759-68.e5. doi:10.1016/j.cgh.2019.04.033.
8. Gitto S, Villa E. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Metabolic Syndrome after Liver Transplant. Int J Mol Sci. 2016;17(4):490. doi:10.3390/ijms17040490.
9. Roussel JC, Baron O, Périgaud C, et al. Outcome of heart transplants 15 to 20 years ago: graft survival, post-transplant morbidity, and risk factors for mortality. J Heart Lung Transplant. 2008;27(5):486-93. doi:10.1016/j.healun.2008.01.019.
10. Gojowy D, Urbaniec-Stompór J, Adamusik J, et al. Lipid disorders before and after successful liver transplantation. Acta Biochim Pol. 2023;70(4):823-828. doi:10.18388/abp.2020_6629.
11. Hüsing A, Kabar I, Schmidt HH. Lipids in liver transplant recipients. World J Gastroenterol. 2016;22(12):3315-24. doi:10.3748/wjg.v22.i12.3315.
12. Syed T, Siddiqui MS. Atherogenic Dyslipidemia After Liver Transplantation: Mechanisms and Clinical Implications. Liver Transpl. 2021;27(9):1326-33. doi:10.1002/lt.26069.
13. Desai S, Hong JC, Saab S. Cardiovascular risk factors following orthotopic liver transplantation: predisposing factors, incidence

Заключение

Улучшение выживаемости реципиентов ПТ привело к изменению структуры смертности в отдалённом посттрансплантационном периоде: лидирующие позиции стали занимать сердечно-сосудистые события, развивающиеся во многом как результат метаболических нарушений, в частности ДЛП. В результате повысилась актуальность ГЛТ для профилактики сердечно-сосудистых событий у реципиентов ПТ. Лечение нарушений липидного обмена после ТП заключается в изменении образа жизни, изменении дозы или типа иммуносупрессантов и использовании медикаментозной ГЛТ. При выборе гиполипидемических препаратов необходимо учитывать лекарственные взаимодействия между гиполипидемическими лекарственными средствами и иммуносупрессантами, которые могут привести к тяжелым побочным эффектам, в частности миопатии и рабдомиолизу. Несмотря на ограничения со стороны применения большинства статинов, остается большой потенциал для расширения возможностей ГЛТ у реципиентов ПТ. Окно возможностей связано с применением эзетимиба, имеющего потенциально благоприятный профиль переносимости при сочетании с иммуносупрессантами, питавастатином, метаболизирующегося через изоферменты цитохрома P-450, не вовлеченные в метаболизм иммуносупрессантов, и метаболически нейтральных ингибиторов PCSK9.

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

- and management. *Liver Int.* 2010;30(7):948-57. doi:10.1111/j.1478-3231.2010.02274.x.
14. Plotogea O, Ilie M, Sandru V, et al. Cardiovascular and Metabolic Consequences of Liver Transplantation: A Review. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(8):489. doi:10.3390/medicina55080489.
15. Chhatrala R, Siddiqui MB, Stravitz RT, et al. Evolution of serum atherogenic risk in liver transplant recipients: Role of lipoproteins and metabolic and inflammatory markers. *Liver Transpl.* 2015;21(5):623-30. doi:10.1002/lt.24100.
16. Idowu MO, Chhatrala R, Siddiqui MB, et al. De novo hepatic steatosis drives atherogenic risk in liver transplantation recipients. *Liver Transpl.* 2015;21(11):1395-402. doi:10.1002/lt.24223.
17. Siddiqui MB, Arshad T, Patel S, et al. Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol Predicts Cardiovascular Events in Liver Transplant Recipients. *Hepatology*. 2019;70(1):98-107. doi:10.1002/hep.30518.
18. Opałka B, Żołnierczuk M, Grabowska M. Immunosuppressive Agents-Effects on the Cardiovascular System and Selected Metabolic Aspects: A Review. *J Clin Med*. 2023;12(21):6935. doi:10.3390/jcm12216935.
19. Galvin Z, Rajakumar R, Chen E, et al. Predictors of De novo Non-alcoholic Fatty Liver Disease After Liver Transplantation and Associated Fibrosis. *Liver Transpl.* 2019;25(1):56-67. doi:10.1002/lt.25338.
20. Dashti-Khavidaki S, Saidi R, Lu H. Current status of glucocorticoid usage in solid organ transplantation. *World J Transplant*. 2021;11(11):443-65. doi:10.5500/wjt.v11.i11.443.
21. Kockx M, Glaros E, Leung B, et al. Low-Density Lipoprotein Receptor-Dependent and Low-Density Lipoprotein Receptor-Independent Mechanisms of Cyclosporin A-Induced Dyslipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(7):1338-49. doi:10.1161/ATVBAHA.115.307030.
22. Agarwal A, Prasad GV. Post-transplant dyslipidemia: Mechanisms, diagnosis and management. *World J Transplant*. 2016;6(1):125-34. doi:10.5500/wjt.v6.i1.125.
23. Iannuzzo G, Cuomo G, Di Lorenzo A, et al. Dyslipidemia in Transplant Patients: Which Therapy? *J Clin Med*. 2022;11(14):4080. doi:10.3390/jcm11144080.
24. Jurewicz WA. Immunological and nonimmunological risk factors with tacrolimus and Neoral in renal transplant recipients: an interim report. *Transplant Proc*. 1999;31(7A):64S-66S. doi:10.1016/s0041-1345(99)00798-8.
25. Warden BA, Duell PB. Management of dyslipidemia in adult solid organ transplant recipients. *J Clin Lipidol*. 2019;13(2):231-45. doi:10.1016/j.jacl.2019.01.011.
26. Kurdi A, Martinet W, De Meyer GRY. mTOR Inhibition and Cardiovascular Diseases: Dyslipidemia and Atherosclerosis. *Transplantation*. 2018;102(2S Suppl 1):S44-S46. doi:10.1097/TP.0000000000001693.
27. Holdaas H, Potena L, Saliba F. mTOR inhibitors and dyslipidemia in transplant recipients: a cause for concern? *Transplant Rev (Orlando)*. 2015;29(2):93-102. doi:10.1016/j.trre.2014.08.003.
28. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
29. Patel SS, Rodriguez VA, Siddiqui MB, et al. The Impact of Coronary Artery Disease and Statins on Survival After Liver Transplantation. *Liver Transpl*. 2019;25(10):1514-23. doi:10.1002/lt.25613.
30. Sychev DA, Otdelenov VA, Denisenko NP, et al. The study of the activity of isoenzymes of cytochrome P450 for the prediction of drug-drug interactions of medicines in terms of polypharmacy. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2016;(2):4-11. (In Russ.) Сычёв Д.А., Отделенов В.А., Денисенко Н.П. и др. Изучение активности изоферментов цитохрома P450 для прогнозирования межлекарственных взаимодействий лекарственных средств в условиях полипрагмазии. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2016;(2):4-11.
31. Wanitchanont A, Somporn P, Vadcharavivad S, et al. Effects of atorvastatin on the pharmacokinetics of everolimus among kidney transplant recipients. *Transplant Proc*. 2014;46(2):418-21. doi:10.1016/j.transproceed.2013.
32. Hu M, Tomlinson B. Evaluation of the pharmacokinetics and drug interactions of the two recently developed statins, rosuvastatin and pitavastatin. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2014;10(1):51-65. doi:10.1517/17425255.2014.851667.
33. Neuvonen PJ, Backman JT, Niemi M. Pharmacokinetic comparison of the potential over-the-counter statins simvastatin, lovastatin, fluvastatin and pravastatin. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47(7):463-74. doi:10.2165/00003088-200847070-00003.
34. Wiggins BS, Saseen JJ, Pagell RL, et al. American Heart Association Clinical Pharmacology Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Hypertension; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Council on Functional Genomics and Translational Biology. Recommendations for Management of Clinically Significant Drug-Drug Interactions With Statins and Select Agents Used in Patients With Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(21):e468-95. doi:10.1161/CIR.0000000000000456.
35. Lucey MR, Terrault N, Ojo L, et al. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transpl*. 2013;19(1):3-26. doi:10.1002/lt.23566.
36. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol*. 2016;64(2):433-85. doi:10.1016/j.jhep.2015.10.006.
37. Shabunin AV, Loginov SP, Drozdov PA, et al. A case of rhabdomyolysis after atorvastatin therapy of a liver transplant recipient receiving immunosuppressive therapy with cyclosporine. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2021;13(2):158-64. (In Russ.) Шабунин А.В., Логинов С.П., Дроздов П.А. и др. Случай рабдомиолиза после назначения аторвастатина реципиенту печеночного трансплантата, находящемуся на иммуносупрессивной терапии циклоспорином. *Трансплантология*. 2021;13(2):158-64. doi:10.23873/2074-0506-2021-13-2-158-164.
38. Koshman SL, Lalonde LD, Burton I, et al. Supratherapeutic response to ezetimibe administered with cyclosporine. *Ann Pharmacother*. 2005;39(9):1561-5. doi:10.1345/aph.1G015.
39. Ryman JT, Meibohm B. Pharmacokinetics of Monoclonal Antibodies. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2017;6(9):576-88. doi:10.1002/psp4.12224.
40. Jennings DL, Sultan L, Mingov J, et al. PCSK9 inhibitors safely and effectively lower LDL after heart transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2023;28(1):149-56. doi:10.1007/s10741-022-10255-5.
41. Ridker PM, Tardif JC, Amarenco P, et al. SPIRE Investigators. Lipid-Reduction Variability and Antidrug-Antibody Formation with Bococizumab. *N Engl J Med*. 2017;376(16):1517-26. doi:10.1056/NEJMoa1614062.
42. Cuomo G, Cioffi G, Di Lorenzo A, et al. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibitors Use for Atherogenic Dyslipidemia in Solid Organ Transplant Patients. *J Clin Med*. 2022;11(11):3247. doi:10.3390/jcm11113247.
43. Mir O, Poinsignon V, Arnedos M, et al. Pharmacokinetic interaction involving fenofibrate and everolimus. *Ann Oncol*. 2015;26(1):248-9. doi:10.1093/annonc/mdl492.

Памяти профессора Наталии Владимировны Перовой (12.08.1939 — 20.12.2023)

Метельская В. А., Мамедов М. Н.

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

20 декабря 2023 года ушла из жизни Наталия Владимировна Перова — доктор медицинских наук, профессор, действительный член Российской академии естественных наук, заслуженный деятель науки Российской Федерации, выдающийся советский и российский ученый — одна из основоположников отечественной липидологии.

Вспоминая Наталию Владимировну и отдавая дань уважения ее заслугам в развитии российской медицинской науки, хочется рассказать о ее научном жизненном пути, который начался еще в 1963г, когда она пришла в Институт терапии АМН СССР, проработала в нем более 50 лет, пройдя путь от ординатора до профессора, руководителя крупного научного отдела, ученого-исследователя, признанного в нашей стране и за рубежом.

Основным направлением научной деятельности Н. В. Перовой, которой она посвятила всю свою жизнь, были исследования в области изучения патогенеза атеросклероза и связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний, механизмов участия в их развитии системы транспорта липидов и нарушений — дислипидемий, их диагностики и коррекции.

Важнейшей вехой в научной судьбе Н. В. Перовой стало участие в советско-американском сотрудничестве в области кардиологии, одним из основных направлений которого была Проблема № 1 "Патогенез атеросклероза", стартовавшая в 1975г. В рамках этой проблемы в СССР были созданы две липидные клиники, одной из которых стала лаборатория биохимии атеросклероза ВКНЦ АМН СССР, а Н. В. Перова была определена одним из главных исследователей. Именно в эти годы в нашей стране зародилась и получила мощное развитие липидология — одно из молодых и динамически развивающихся направлений в кардиологии. Задача совместных исследований состояла в проведении сравнительного изучения уровня основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в случайных репрезентативных выборках населения США и СССР (уровень липидов, апобелков и отдельных классов липопротеинов плазмы крови, их связи с другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, факторами стиля жизни). В результате были выявлены особенности спектра



липопротеинов в российской популяции, объяснившие более высокую смертность среди российских мужчин от заболеваний, связанных с атеросклерозом. Результаты этой работы легли в основу создания в СССР сети кардиологических центров, организации и проведения в них кооперативных эпидемиологических и профилактических программ.

Сочетание научного интереса и организаторских способностей Н. В. Перовой легли в основу ряда других международных проектов по изучению специфики дислипидемий в выборках из популяций и в когортах больных ишемической болезнью сердца, задуманных и реализованных при ее непосредственном участии, включая сотрудничество с научными и медицинскими учреждениями Франции, Германии, Финляндии, стран Восточной Европы.

К приоритетным результатам научной деятельности Перовой Н. В. в области липидологии

относятся ее работы, посвященные изучению атерогенных и антиатерогенных дислипидемий, методов их диагностики, взаимоотношений различных типов нарушений липидного профиля с другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, значимости дислипидемий в детерминации суммарного риска этих заболеваний, методов немедикаментозного и медикаментозного лечения нарушений липидного обмена. Впервые в нашей стране Н. В. Перова начала разрабатывать новое научное направление по исследованию состава и структурно-функциональных свойств белковых компонентов липопротеинов — аполипопротеинов, или апобелков, и достигла в этой области наибольших успехов, дала толчок к его развитию в России. Под руководством Н. В. Перовой активно развивались новые методы исследования системы липопротеинов: ультрацентрифугирование для выделения липопротеинов отдельных классов, методы анализа апобелков AI и B; впервые в стране были поставлены методы количественного определения апобелков AII, CII, CIII, липопротеина(a), налажены методы фенотипирования апобелка E. Впервые в нашей стране были проведены многосторонние исследования значимости в развитии сердечно-сосудистых заболеваний количественного соотношения в плазме крови основных апобелков липопротеинов низкой и высокой плотности — апо B к апо AI; значимость и универсальность этого маркера при разных видах дислипидемий независимо от пола, возраста и этнической принадлежности нашли свое подтверждение в крупных зарубежных и отечественных работах.

При активном участии Н. В. Перовой проводилось изучение системы липопротеинов плазмы крови у детей и подростков в популяционных выборках и в группах их сверстников, наследственно предрасположенных к раннему развитию ишемической болезни сердца. Проводимые у детей 11-12 лет немедикаментозные профилактические программы приводили к коррекции уровней липидов, что показало возможности ранней немедикаментозной профилактики атерогенных дислипидемий. В открывавшихся в ряде городов СССР в 80-90-х гг прошлого века кардиоцентрах, где организовывались аналоги липидных клиник, Н. В. Перова и ее сотрудники проводили школы и обучающие семинары по липидологии, осуществляли совместные научные исследования.

Диапазон научных интересов Н. В. Перовой не ограничивался липидологией, ее отличала широта научных взглядов и одновременно особое "научное чутье": ее исследования всегда касались новейших направлений в медицинской науке. Профессор Перова Н. В. одна из первых в России начала масштабное изучение клинико-биохимических характеристик метаболического синдрома, включая

механизмы развития сочетанных метаболических нарушений и особенностей их медикаментозной и немедикаментозной коррекции. Большое внимание было уделено определению методов диагностики ранних проявлений инсулинорезистентности, что оказалось важным не только для эндокринологии, но и для профилактической кардиологии. Основным вывод касался целесообразности определения уровня инсулина в сыворотке крови и расчета индекса инсулинорезистентности для решения вопроса о роли нарушений обмена углеводов в детерминации высокого риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. Серия работ позволила комплексно оценить различные аспекты формирования метаболического синдрома и развития его осложнений, результатом стала разработка руководства для практических врачей. Совместные работы с известными российскими эндокринологами по нарушениям липидного обмена у больных сахарным диабетом также имеют весомое научное и практическое значение в ее деятельности. Большое внимание в своих работах Н. В. Перова уделяла нарушениям системы гемостаза, рассматривая их как один из основных патогенетических механизмов развития атеротромботических заболеваний. Среди важнейших направлений — экспериментальные исследования с применением различных физических и пищевых нагрузок у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и разработка специфических маркеров постпрандиальных метаболических нарушений.

Не осталась без внимания Н. В. Перовой и проблема испытания различных лекарственных препаратов для лечения нарушений липидного обмена (статины, фибраты, препараты никотиновой кислоты и др.), в которых изучали не только их холестерин-снижающую эффективность, но и влияние на другие компоненты липопротеинов, что позволяло получить более глубокие знания о механизмах их действия.

Одним из научных "увлечений" Наталии Владимировны были совместные исследования с сотрудниками НИИ молекулярной генетики, результатом которых стала впервые в России детектированная мутация в гене апобелка B100 (Arg3500Gln), ассоциированная с семейной гиперхолестеринемией. С одобрением профессор Н. В. Перова относилась к экспериментальным работам по изучению механизмов регуляции липолиза триглицерид-богатых частиц и роли изоформ апобелка E в рецептор-зависимом катаболизме липопротеинов, которые, начиная с 1983г, проводились в группе А. Д. Дергунова.

За годы своей научно-педагогической деятельности профессор Н. В. Перова создала школу специалистов по клинической липидологии, воспитав целую плеяду профессионалов высокого класса.

Под ее руководством защищено более 25 кандидатских и докторских диссертаций. Сегодня ученики и последователи Наталии Владимировны работают в ведущих научных центрах и клиниках в крупных городах России и более чем в 15 странах.

Н. В. Перова активно работала в сфере последипломного образования медицинских работников, читая лекции на научно-практических конференциях для врачей в Москве и других городах России, выступая с докладами на российских и международных конференциях. Она автор учебных пособий и методических рекомендаций для врачей по липидологии, ряда руководств и коллективных монографий. Совместно с соавторами Перова Н. В. опубликовала около 600 научных работ в центральных российских и международных медицинских журналах.

В течение многих лет профессор Н. В. Перова занималась научно-общественной деятельностью, выступая в качестве организатора международных и национальных научных мероприятий. Она была активным членом ряда национальных и зарубежных научных обществ, членом редколлегий высокорейтинговых медицинских журналов. Принимала активное участие в создании и работе Российской Академии Естественных Наук, была избрана ее действительным членом.

Еще одной важной формой активности Н. В. Перовой была деятельность в качестве консультанта липидной клиники, а также ее просветительская деятельность по распространению медицинских знаний среди населения, особенно по вопросам профилактики нарушений обмена липидов, их медикаментозной и немедикаментозной коррекции.

После выхода на заслуженный отдых профессор Перова Н. В. продолжала свою научную деятельность и писала научные работы. Последней фундаментальной работой профессора Перовой Н. В. стала монография "Триглицериды" в соавторстве с академиком РАН Драпкиной О. М. Эта тема актуальна в контексте высокой распространенности метаболических нарушений, но недостаточно изучена. В монографии проанализированы структура, метаболизм, физиологические функции триглицеридов, как одного из важнейших компонентов липопротеинов плазмы крови; подробно рассмотрены аспекты диагностики и лечения гипертриглицеридемии. Необходимо отметить, что большую часть в книге занимают результаты исследований, проведенных в ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России в разные годы.

Профессор Н. В. Перова подарила эту книгу с персональными автографами своим ученикам, коллегам, соратникам; ее слова, адресованные нам, особенно приятны:

"Дорогому и горячо уважаемому и даже любимому ученику. Я рада, что наши с тобой работы принесли много плодов. Твоя любящая "учительница" профессор Н. В. Перова";

"...Моему соратнику и в работе, и в науке, и в дружбе и взаимопонимании! С нежными к тебе чувствами — на долгую память! Наталия Перова".

Получить такую оценку от Н. В. Перовой для нас высокая честь.

В 2021г был выпущен сборник избранных трудов профессора Перовой Н. В., в который вошли 38 статей, опубликованных в разное время в ведущих отечественных профильных журналах. В качестве рецензента сборника выступил член-корреспондент РАН В. В. Кухарчук, который высоко оценил эту книгу. По его мнению, работы профессора Перовой Н. В. и ее коллег отражают широкую палитру научных поисков в области липидологии, атеросклероза, метаболических нарушений.

В своей автобиографической книге один из авторов настоящей статьи посвятил ей главу под названием "Моя русская мама". Наталия Владимировна была не только наставником и учителем, но и по-матерински опекала и воспитывала своих учеников.

Перова Н. В. — заслуженный деятель науки Российской Федерации, награждена медалью "В память 850-летия Москвы" (1987), медалью Российской Академии Естественных Наук "Н. И. Пирогова" (1997); орденом "Михайло Ломоносов" Национального комитета общественных наград (2006); международным знаком общественного признания "Серебряный Голубь" Международного Союза общественных объединений "Лидеры Мирового Сообщества" (2011); Почетной грамотой Министерства здравоохранения Российской Федерации (2012); ей было присвоено звание "Почетный кардиолог России"; она была избрана почетным членом Товарищества ведущих кардиологов Европейского общества кардиологов.

Творческая и научно-педагогическая деятельность профессора Перовой Н. В. на протяжении 50 лет содействовала расширению знаний российских врачей и исследователей в области липидологии, а также внесла существенный вклад в развитие отечественной медицинской науки в области профилактики и лечения болезней системы кровообращения.

Безусловно, мы, соратники и ученики профессора Перовой Наталии Владимировны, продолжим традиции ее школы, и навсегда сохраним о ней светлую память.

Метельская В. А., Мамедов М. Н. Памяти профессора Наталии Владимировны Перовой. (12.08.1939 — 20.12.2023). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(12):3918. doi:10.15829/1728-8800-2023-3918. EDN OHISTP



Академик РАН Леонид Семенович Барбараш (22.06.1941 — 14.11.2023)

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

Леонид Семенович Барбараш, выдающийся советский и российский кардиохирург, талантливый ученый, заслуженный врач Российской Федерации, академик РАН, профессор, доктор медицинских наук ушел из жизни.

Под его непосредственным руководством коллектив вел работы по созданию новых моделей биологических протезов для сердечно-сосудистой хирургии, результатом чего стало создание и широкое внедрение в рутинную работу кардиохирургических центров и отделений линейки уникальных медицинских изделий, успешно и с нарастающим итогом производимых на базе ЗАО "Неокор".

Кемеровский клинический кардиологический диспансер, основанный Леонидом Семеновичем в 1990г, стал центром компетенций для разработки и внедрения системы "замкнутого" цикла оказания медицинской помощи при болезнях системы кровообращения, разработки медицинских изделий, образования и науки. "Кузбасский кардиологический диспансер" как ведущее учреждение региона в реализации идеи вертикализации кардиологической службы успешно достигает целевых показателей национальных и региональных программ.

В 2008г академик РАН Л. С. Барбараш создал "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний" (НИИ КПССЗ), где впервые были объединены усилия и научный потенциал кардиологов, кардиохирургов, специалистов по созданию медицинских изделий и были внедрены такие технологии, как реконструктивная хирургия мультифокального атеросклероза, операции при врожденных пороках сердца новорожденным детям, процедуры эндоваскулярной хирургии коронарных и каротидных бассейнов, малоинвазивные технологии в коррекции приобретенных пороков сердца, хирургическая коррекция сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции. НИИ КПССЗ под руководством академика Л. С. Барбараша стал одним из ведущих и молодых центров сердечно-сосудистой хирургии и кардиологии среди научно-медицинских учреждений Сибирского отделения РАН.

Вершиной организации медицинской помощи при болезнях системы кровообращения и важнейшей вехой в лечении терминальной хронической сердечной недостаточности стала выполненная впервые в Кузбассе операция ортотопической транс-



плантации сердца. Коллектив под руководством Л. С. Барбараша заслуженно отмечен Европейской ассоциацией кардиоторакальных хирургов — премией Лиллехая.

Будучи создателем первой в России студенческой кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии в Кемеровском государственном медицинском университете, академик Л. С. Барбараш и коллектив его соратников передавал свои знания студентам, клиническим ординаторам и аспирантам, молодым врачам.

Все достижения Л. С. Барбараша стали результатом кропотливого труда, научного и организаторского таланта, реализации планов и стратегий, в основе которых был пациент, оказание всего спектра медицинской помощи и использование при этом научно-практических достижений центра.

Мы будем помнить нашего товарища, коллегу, друга и выдающегося ученого!

Редколлегия журнала "Кардиоваскулярная терапия и профилактика" выражает глубокие соболезнования близким, ученикам и соратникам Леонид Семеновича.

Академик РАН Леонид Семенович Барбараш (22.06.1941 — 14.11.2023). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(12):3880. doi:10.15829/1728-8800-2023-3880. EDN GZLVPZ



Редакция журнала "Кардиоваскулярная терапия и профилактика" выражает огромную благодарность экспертам, которые рецензировали статьи на протяжении 2023 года и помогли принимать редакционные решения.

Наши рецензенты:

Андреева Галия Фатиховна (Москва), Абдуллаева (Кубекова) Алия Салаватовна (Астрахань), Акимова Анна Валерьевна (Екатеринбург), Акимова Екатерина Викторовна (Тюмень), Арабидзе Григорий Гурамович (Москва), Агальцов Михаил Викторович (Москва), Акашева Дарига Уайдинична (Москва), Алиева Амина Магомедовна (Москва), Аничков Дмитрий Александрович (Москва), Апалько Светлана Вячеславовна (Санкт-Петербург), Ахмеджанов Надир Мигдатович (Москва), Бадтиева Виктория Асланбековна (Москва), Баланова Юлия Андреевна (Москва), Беграмбекова Юлия Леоновна (Москва), Бернс Светлана Александровна (Москва), Берштейн Леонид Львович (Санкт-Петербург), Боровкова Наталья Юрьевна (Нижний Новгород), Бубнова Мария Геннадьевна (Москва), Бунова Анна Сергеевна (Москва), Булгакова Светлана Викторовна (Самара), Бурмистрова Лариса Федоровна (Пенза), Бушуева Ольга Юрьевна (Курск), Ваховская Татьяна Викторовна (Москва), Вайханская Татьяна Геннадьевна (Минск, Беларусь), Владимирский Антон Вячеславович (Москва), Вилков Владимир Галикович (Москва), Виллевалде Светлана Вадимовна (Санкт-Петербург), Вошев Дмитрий Васильевич (Москва), Выхристенко Людмила Ростиславна (Витебск, Беларусь), Гайсёнок Олег Владимирович (Москва), Гамбарян Маринэ Генриевна (Москва), Гарганеева Алла Анатольевна (Томск), Гафarov Валерий Васильевич (Новосибирск), Генкель Вадим Викторович (Челябинск), Глотов Андрей Сергеевич (Санкт-Петербург), Глотов Олег Сергеевич (Санкт-Петербург), Горенков Роман Викторович (Москва), Горбунов Владимир Михайлович (Москва), Горшков Александр Юрьевич (Москва), Гривцова Людмила Юрьевна (Обнинск), Громова Ольга Игоревна (Москва), Давтян Карапет Воваевич (Москва), Давыдов Евгений Леонардович (Красноярск), Дадаева Валида Арсланадиевна (Москва), Денисова Ольга Александровна (Омск), Дергунов Александр Дмитриевич (Москва), Джагаров Дмитрий Эдуардович (Москва), Джигоева Ольга Николаевна (Москва), Драгомирецкая Наталья Александровна (Москва), Дружилов Марк Андреевич (Петрозаводск), Ежов Марат Владиславович (Москва), Елиашевич Софья Олеговна (Москва), Ершова Александра Игоревна (Москва), Ефименко Анастасия Юрьевна (Москва), Заирова Алсу Рафхатовна (Москва), Загребельный Александр

Васильевич (Москва), Захарьян Елена Аркадьевна (Симферополь), Зыков Михаил Валерьевич (Сочи), Иванова Инна Александровна (Ростов-на-Дону), Иванова Екатерина Сергеевна (Москва), Ильгисонис Ирина Сергеевна (Москва), Иваницкий Эдуард Алексеевич (Красноярск), Измайлова Ольга Викторовна (Москва), Кавешников Владимир Сергеевич (Томск), Казанцев Антон Николаевич (Кострома), Казаева Наталья Анатольевна (Минск, Беларусь), Какорина Екатерина Петровна (Москва), Калинина Анна Михайловна (Москва), Карамнова Наталья Станиславовна (Москва), Карпов Юрий Александрович (Москва), Кашталап Василий Васильевич (Кемерово), Киселев Антон Робертович (Москва), Анна Витальевна Киселева (Москва), Комаров Андрей Леонидович (Москва), Комков Артем Андреевич (Москва), Анна Васильевна Концевая (Москва), Костецкая Татьяна Владимировна (Минск, Беларусь), Копылова Оксана Викторовна (Москва), Котова Марина Борисовна (Москва), Кривошапова Кристина Евгеньевна (Кемерово), Кужелева Елена Андреевна (Томск), Куликов Алексей Алексеевич (Москва), Куликова Марина Сергеевна (Москва), Кувшинов Дмитрий Юрьевич (Кемерово), Кутихин Антон Геннадьевич (Кемерово), Кутишенко Наталья Петровна (Москва), Курмаев Дмитрий Петрович (Самара), Климович Ирина Алексеевна (Москва), Лазарева Наталия Витальевна (Москва), Лузина (Федорова) Александра Вячеславовна (Москва), Ларина Вера Николаевна (Москва), Лукина Юлия Владимировна (Москва), Маношкина Елена Михайловна (Москва), Мамчур Сергей Евгеньевич (Кемерово), Мазур Евгений Станиславович (Тверь), Макаров Сергей Анатольевич (Кемерово), Макарова Надежда Александровна (Челябинск), Максимов Сергей Алексеевич (Москва), Мамедов Мехман Ниязиевич (Москва), Мареев Юрий Вячеславович (Москва), Мартынюк Тамара Витальевна (Москва), Марцевич Сергей Юрьевич (Москва), Метельская Виктория Алексеевна (Москва), Медведева Елена Александровна (Санкт-Петербург), Мешков Алексей Николаевич (Москва), Муратов Ренат Муратович (Москва), Муканеева Динара Кяримовна (Москва), Мишукина Лариса Олеговна (Москва), Мишура Виктор Михайлович (Гомель, Беларусь), Михайлова Оксана Олеговна (Москва), Мирошников Александр Борисович (Москва), Мосейчук Ксения Анатольевна (Рязань), Напалков Дмитрий Александрович (Москва), Николаев Александр Ар-

кадьевич (Астрахань), Николаев Николай Анатольевич (Омск), Неминуший Николай Михайлович (Москва), Небиеридзе Давид Васильевич (Москва), Ойноткинова Ольга Шонкоровна (Москва), Осипова Ирина Владимировна (Барнаул), Остроумова Ольга Дмитриевна (Москва), Орлов Сергей Александрович (Москва), Петров Вадим Сергеевич (Рязань), Петросян Карен Валерьевич (Москва), Писаренко Олег Иванович (Москва), Погожева Алла Владимировна (Москва), Пуздряк Петр Дмитриевич (Санкт-Петербург), Переверзева Кристина Геннадьевна (Рязань), Поветкин Сергей Владимирович (Курск), Покровская Мария Сергеевна (Москва), Поликутина Ольга Михайловна (Кемерово), Полякова Светлана Игоревна (Москва), Посенкова Ольга Михайловна (Саратов), Попович Марина Викторовна (Москва), Рачин Андрей Петрович (Москва), Резник Елена Владимировна (Москва), Родионов Антон Владимирович (Москва), Оксана Петровна Ротарь (Санкт-Петербург), Руденко Борис Александрович (Москва), Рунихина Надежда Константиновна (Москва), Саидова Марина Абдулатиповна (Москва), Сабирова Дина Рашидовна (Казань), Сваровская Алла Владимировна (Томск), Сон Ирина Михайловна (Москва), Стаценко Михаил Евгеньевич (Волгоград), Семенов Татьяна Анатольевна (Курск), Сененко Алия Шамилевна (Москва), Скворцов Всеволод Владимирович (Волгоград), Скрипникова Ирина Анатольевна (Москва), Смирнова Мария Дмитриевна (Москва), Смирнова Марина Игоревна (Москва),

Стуклов Николай Игоревич (Москва), Суворов Александр Юрьевич (Нижний Новгород), Сумин Алексей Николаевич (Кемерово), Сысоева Ольга Владимировна (Москва), Тарасов Алексей Владимирович (Москва), Таратухин Евгений Олегович (Москва), Тыренко Вадим Витальевич (Санкт-Петербург), Тимофеев Юрий Сергеевич (Москва), Толпыгина Светлана Николаевна (Москва), Топтыгина (Межнева) Анна Павловна (Москва), Усач Татьяна Марковна (Москва), Усова Екатерина Витальевна (Москва), Филатова Ольга Владилеовна (Москва), Федорович Андрей Александрович (Москва), Федоткина Юлия Александровна (Москва), Филиппов Евгений Владимирович (Рязань), Харлап Мария Сергеевна (Москва), Чаулин Алексей Михайлович (Самара), Чашин Михаил Георгиевич (Москва), Чижов Петр Александрович (Ярославль), Чернявина Анна Ивановна (Москва), Чумакова Ольга Сергеевна (Москва), Шабалин Владимир Викторович (Красноярск), Шальнова Светлана Анатольевна (Москва), Шахтштейндер Елена Владимировна (Новосибирск), Шварц Владимир Александрович (Москва), Шишкова Вероника Николаевна (Москва), Шевцова Вероника Ивановна (Воронеж), Шепель Руслан Николаевич (Москва), Шехян Грант Георгиевич (Москва), Шукуров Фирдавс Баходурович (Москва), Эрлих Алексей Дмитриевич (Москва), Юрин Олег Геральдович (Москва), Явелов Игорь Семёнович (Москва), Яфарова Адель Айратовна (Москва), Яркова Валентина Григорьевна (Тюмень).



ПЕРЕЧЕНЬ МАТЕРИАЛОВ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА, В 2023 ГОДУ (ОСНОВНЫЕ ВЫПУСКИ)



RU.SCIENTIA sine finibus

Джигоева О. Н., Родионова Ю. В.

Сотрудничество ведущих научных центров с журналом "Кардиоваскулярная терапия и профилактика":

кафедра терапии и профилактической медицины ФГБОУ ВО "МГМСУ им. А. И. Евдокимова"

Минздрава России (Москва, Россия) 2023;22(9):115-119

Иванова А. А.

Секция Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ)

"Специалисты нового поколения" 2023;22(9):120-124

Мешков А. Н., Покровская М. С., Глотов А. С., Ершова А. И., Родионова Ю. В., Драккина О. М.

От идеи к внедрению: развитие биобанкирования в России. Сотрудничество ведущих научных центров

с журналом "Кардиоваскулярная терапия и профилактика": Национальная ассоциация биобанков

и специалистов по биобанкированию (НАСБИО) 2023;22(11):154-162

Биобанкирование

Балановская Е. В., Горин И. О., Пономарев Г. Ю., Пылев В. Ю., Белов Р. О., Почешхова Э. А.,

Абдуллаев Ш. П., Мирзаев К. Б., Сычев Д. А.

Геногеографические технологии популяционного биобанка как инструмент оценки эффектов отбора

(на примере фармакогенетических биомаркеров сердечно-сосудистых заболеваний) 2023;22(11):6-25

Борисова А. Л., Копылова О. В., Покровская М. С., Ефимова И. А., Пустеленин А. В.,

Ершова А. И., Драккина О. М.

Биобанкирование в стационаре многопрофильного научного медицинского центра

как потенциал для широкого спектра научных исследований.

Часть I. Организационно-методические аспекты 2023;22(11):57-63

Букреева А. С., Мальсагова К. А., Изотов А. А., Лисица А. В., Кайшева А. Л.

Веб-репозиторий "БиоВитрина" — доступ к информации о биоресурсных коллекциях 2023;22(11):81-88

Вашукова Е. С., Тарасенко О. А., Талантова О. Е., Козюлина П. Ю., Моршнева А. В.,

Мальцева А. Р., Пачулия О. В., Беспалова О. Н., Коган И. Ю., Глотов А. С.

Создание биоресурсной коллекции компонентов крови беременных женщин для выявления

генетических особенностей плода, а также для поиска генетических маркеров гестационных осложнений 2023;22(11):37-47

Каменских Е. М., Бахарева Ю. О., Демченко Ю. Д., Соколова Т. С., Казаков С. Д.,

Чубакова К. А., Федорова О. С.

Оценка осведомленности о биобанкировании среди пациентов и врачей: опыт Томской области 2023;22(11):141-150

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., Драккина О. М.

Валидация шкал генетического риска развития сахарного диабета 2 типа на выборке населения

регионов России из биобанка "НМИЦ ТПМ" 2023;22(11):134-140

Кит О. И., Гненная Н. В., Филиппова С. Ю., Чембарова Т. В., Лысенко И. Б., Новикова И. А.,

Розенко Л. Я., Димитриади С. Н., Шалашина Е. В., Ишенина О. Г.

Криоконсервация гемопоэтических стволовых клеток периферической крови в трансплантологии:

современное состояние и перспективы 2023;22(11):124-133

Копылова О. В., Ершова А. И., Борисова А. Л., Метельская В. А., Драккина О. М.

Особенности формирования клинической аннотации биообразцов 2023;22(11):89-98

Копылова О. В., Ершова А. И., Покровская М. С., Мешков А. Н., Борисова А. Л., Ефимова И. А.,

Серебрянская З. З., Пустеленин А. В., Юзьков Ю. В., Гарбузова Е. В., Величко А. М.,

Сайфутдинов Ф. Р., Драккина О. М.

Биобанкирование в стационаре многопрофильного научного медицинского центра как потенциал

для широкого спектра научных исследований. Часть II. Особенности и первые результаты

формирования аннотированной коллекции биоматериала 2023;22(11):64-73

Кособокова Е. Н., Калинина Н. А., Барышникова М. А., Покровский В. С., Солопова О. Н., Богуш Т. А.,

Косоруков В. С. Биоресурсные коллекции: алгоритмы формирования и функционирования,

фундаментальная и прикладная значимость 2023;22(11):26-36

Мальцева А. Р., Илларионов Р. А., Вашукова Е. С., Пачулия О. В., Постникова Т. Б., Велижанова М. Е.,

Рубель А. А., Насыхова Ю. А., Беспалова О. Н., Глотов А. С.

Инвентаризация и контроль качества "Коллекции биообразцов от беременных женщин

на разных сроках гестации для поиска ранних биомаркеров осложнений беременности" 2023;22(11):48-56

Морозкина А. В., Воробьев А. С., Донников М. Ю., Коваленко Л. В., Сафронова М. Л., Гапунова А. Х.,

Николаев К. Ю.

Создание в Ханты-Мансийском автономном округе — Югре коллекции биологических образцов

пациентов, перенесших инфаркт миокарда 2023;22(11):74-80

Ноздрачева А. В., Семененко Т. А. Оценка надежности результатов серологического мониторинга по материалам биобанка	2023;22(11):106-112
Русских Я. В., Сушенцева Н. Н., Попов О. С., Апалько С. В., Анисенкова А. Ю., Мосенко С. В., Сарана А. М., Щербак С. Г. Исследование особенностей метаболизма пациентов с COVID-19.....	2023;22(11):113-123
Свитич О. А., Зверев В. В., Соломай Т. В., Семененко Т. А., Ноздрачева А. В., Готвянская Т. П. Возможности банка биологических образцов для серологического мониторинга инфекционной заболеваемости.....	2023;22(11):99-105

Клиника и фармакотерапия

Бернс С. А., Капиталов В. В. Эндотелийпротективный эффект питавастатина	2023;22(8):50-57
Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Марцевич С. Ю., Драпкина О. М. Новый метод комплексной оценки качества и приверженности фармакотерапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями	2023;22(1):59-64
Лукьянов С. В., Глухов Ю. Ф., Тавлуева Е. В., Танхилевич Б. М., Затеищиков Д. А., Хлевчук Т. В., Бондарева И. Б. Результаты пилотного клинического исследования безопасности и эффективности оригинального антитромбоцитарного препарата из группы ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa-рецепторов при остром коронарном синдроме.....	2023;22(7):69-80
Подзолков В. И., Тарзиманова А. И., Абрамова А. А., Ветлужская М. В., Медведев И. Д., Лория И. Ж. Нарушения липидного обмена у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом: механизмы развития и современные возможности лечения.....	2023;22(8):58-67
Рамазанов Г. Р., Ковалева Э. А., Клычкова Е. В., Петриков С. С., Шамалов Н. А., Алиев И. С., Шевченко Е. В. Применение идаруцизаума в рутинной клинической практике.....	2023;22(10):40-47

Клинические случаи

Варданян А. Б., Арзуманян Э. А., Гасанов М. З., Варданян Н. Б. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST у пациента с декстрокardiей и отхождением левой общей сонной артерии от брахиоцефального ствола. Клинический случай	2023;22(7):55-60
Витт К. Н., Кузнецова Е. А., Тукиш О. В., Кондратьев М. Ю., Хлынин М. С., Гарганеева А. А. Синдром Шатерье у больной с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка: клинический случай	2023;22(3):60-66
Корнева В. А., Мандельштам М. Ю., Орлов А. В., Васильев В. Б., Кузнецова Т. Ю., Захарова Ф. М. Идентификация патогенного варианта с.683_684in sCTGCAAGGACAAATCTGACGA гена рецептора липопротеинов низкой плотности у пациента с семейной гиперхолестеринемией. Клинический случай.....	2023;22(7):50-54
Левицкая Е. С., Кастанаян А. А., Леонова Г. Н., Яковлев А. А., Затонский С. А., Ганенко Л. А. Повышенная чувствительность к варфарину в практике терапевта. Клинический случай	2023;22(1):72-80
Михайлина В. И., Мешков А. Н., Киселева А. В., Ершова А. И., Зайченко М., Лубянтикова Е. С., Покровская М. С., Драпкина О. М. Раннее развитие ишемической болезни сердца и выраженная гипертриглицеридемия у пациента с моногенной формой сахарного диабета	2023;22(10):73-78
Пивцова А. М., Шекохихин Д. Ю., Огнерубов Д. В., Агаджанян А. А., Богданова А. А., Макеев М. И., Певзнер Д. В., Меркулов Е. В., Андреев Д. А., Гиляров М. Ю. Эмболический инфаркт миокарда, ассоциированный с открытым овальным окном: два клинических случая	2023;22(1):65-71
Сукмарова З. Н., Мацкевич Л. А., Овчинников Ю. В., Голощапов О. И., Лиля А. М. Отрыв хорд митрального клапана на фоне воспалительного поражения сердца, ассоциированного с инфекцией SARS-CoV-2. Серия клинических случаев.....	2023;22(2):88-96
Фещенко Д. А., Капериз К. В., Руденко Б. А., Шукуров Ф. Б., Васильев Д. К., Давтян К. В., Тарасов А. В., Труфанова Е. А., Талиуридзе М. Т. Клинический случай эндоваскулярного лечения электрод-ассоциированного синдрома верхней полной вены после имплантации электрокардиостимулятора.....	2023;22(12):168-175
Чепурненко С. А., Шавкута Г. В., Демидова А. А. Тромб в полости правого предсердия при наличии дефекта межпредсердной перегородки (клинический случай)	2023;22(8):87-91
Шукуров Ф. Б., Руденко Б. А., Фещенко Д. А., Васильев Д. К., Кузуб А. А., Талиуридзе М. Т. Использование стратегии JET+PCV в лечении окклюзии поверхностной бедренной артерии. Клинический случай.....	2023;22(7):61-68

Методические рекомендации

Васюк Ю. А., Гендлин Г. Е., Емелина Е. И., Никитин И. Г., и соавт. Методическое письмо для кардиологов и терапевтов первичного звена здравоохранения по первичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии.....	2023;22(7):119-127
Васюк Ю. А., Гендлин Г. Е., Емелина Е. И., Никитин И. Г., и соавт. Методическое письмо для кардиологов учреждений онкологического профиля по профилактике сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии	2023;22(7):109-118

Горбунов В. М., Смирнова М. И., Курехян А. С., Драпкина О. М.

Оценка клинического и амбулаторного артериального давления в практической работе врача первичного звена здравоохранения. Методические рекомендации 2023;22(7):141-165

Драпкина О. М., Ангарский Р. К., Рогожкина Е. А., Максимова О. А., Иванова А. А., Зятенкова Е. В., Джиоева О. Н.

Ультразвук-ассистированная оценка толщины висцеральной и подкожной жировой ткани. Методические рекомендации 2023;22(3):95-106

Драпкина О. М., Джиоева О. Н., Балахонова Т. В., Сафарова А. Ф., Ершова А. И., Зоря О. Т., Писарюк А. С., Кобалава Ж. Д.

Ультразвук-ассистированный осмотр в практике врача-терапевта. Методические рекомендации 2023;22(1):105-132

Зеленина А. А., Шальнова С. А., Максимов С. А.

Использование информационной панели для анализа ассоциаций социально-экономического и экологического неравенства регионов с показателями здоровья. Методические рекомендации 2023;22(7):128-140

Мнение по проблеме

Драпкина О. М., Ким О. Т.

Половые и гендерные различия в здоровье и болезни. Часть I. Эволюционная 2023;22(8):68-79

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

Пищевое поведение: нарушения и способы их оценки 2023;22(8):80-86

Марцевич С. Ю.

Проблемы, связанные с лекарственными препаратами. Классификация. Способы предупреждения 2023;22(10):79-86

Осипова О. С., Гостев А. А., Карпенко А. А.

Клиническая значимость дистальной эмболии при внутрисосудистой реканализации поверхностной бедренной артерии 2023;22(6):54-60

Мнение приглашенного редактора

Ершова А. И.

Мнение эксперта о статье "Оценка осведомленности о биобанкировании среди пациентов и врачей: опыт Томской области" 2023;22(11):151-153

Марцевич С. Ю.

Мнение эксперта о статье "Результаты пилотного клинического исследования безопасности и эффективности оригинального антитромбоцитарного препарата из группы ингибиторов гликопротеиновых P₂Y₁₂-рецепторов при остром коронарном синдроме" 2023;22(7):81-82

Обзоры литературы

Айтбаев К. А., Муркамилов И. Т., Фомин В. В., Муркамилова Ж. А., Кудайбергенова И. О., Юсупов Ф. А.

Об эффективности применения апобеталона и некоторых других препаратов с эпигенетически ориентированным непрямым действием в лечении сердечной недостаточности 2023;22(4):104-112

Анкудинов А. С., Калягин А. Н.

Патогенетические особенности сердечно-сосудистой патологии у пациентов с остеоартритом 2023;22(3):67-72

Бернс С. А., Веремеев А. В., Савичева А. А., Горшков А. Ю., Драпкина О. М.

Бустерная вакцинация против вируса SARS-CoV-2: механизмы и эффективность 2023;22(12):108-116

Бернс С. А., Шептулина А. Ф., Мамутова Э. М., Киселев А. Р., Драпкина О. М.

Саркопеническое ожирение: эпидемиология, патогенез и особенности диагностики 2023;22(6):78-85

Бурнашева Г. А., Мясников Р. П., Куликова О. В., Кудрявцева М. М., Мершина Е. А., Драпкина О. М.

Прогностическая ценность морфологических, биохимических, молекулярно-генетических маркеров фиброза у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией 2023;22(12):99-107

Драпкина О. М., Ким О. Т.

Половые и гендерные различия в здоровье и болезни. Часть II. Клиническая и медико-социальная 2023;22(12):176-186

Елиашевич С. О., Драпкина О. М.

Возможности питания в коррекции массы тела при сахарном диабете 2 типа 2023;22(6):69-77

Елиашевич С. О., Степанова Е. О., Драпкина О. М.

Групповая когнитивно-поведенческая терапия ожирения с целью снижения сердечно-сосудистых рисков у пациентов с сахарным диабетом 2 типа 2023;22(9):107-114

Клышников К. Ю., Овчаренко Е. А., Стасев А. Н., Барбараи Л. С.

Повторное протезирование клапанов сердца: подходы и устройства (обзор литературы) 2023;22(2):97-106

Корнеева Н. В., Гаврилов Е. С.

Артериальная гипертензия: курить нельзя бросить. Клинические сложности пунктуации 2023;22(10):87-95

Кучеров А. А., Ершова А. И., Сюткин В. Е., Драпкина О. М.

Особенности гиполипидемической терапии у реципиентов печеночного трансплантата 2023;22(12):187-196

Логинов С. И.

Сочетанное влияние сидячего поведения и физической активности разной интенсивности на кардиоваскулярное здоровье 2023;22(3):85-94

Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Марцевич С. Ю., Драпкина О. М. Проблемные вопросы и разработка классификаций основных параметров качества и приверженности фармакотерапии. Часть I: приверженность пациентов к лечению.....	2023;22(6):86-94
Мещерина Н. С., Степченко М. А., Леонтьева Т. С., Хардинова Е. М., Михайленко Т. С. Подходы к ранней диагностике и профилактике кардиоваскулярной токсичности, индуцированной таргетными препаратами и ингибиторами контрольных точек иммунитета, в онкогематологии (обзор литературы)	2023;22(1):81-93
Марцевич С. Ю., Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Толыгина С. Н., Лукьянов М. М., Драпкина О. М. Краткий обзор методических рекомендаций "Медицинские регистры. Роль в доказательной медицине. Рекомендации по созданию"	2023;22(6):95-99
Ощепкова Е. В. Опыт применения сакубитрил/валсартана в лечении артериальной гипертензии.....	2023;22(7):83-97
Персиянова-Дуброва А. Л., Бубнова М. Г., Матвеева И. Ф., Аронов Д. М. Аэробные тренировки в водной среде в программах кардиореабилитации.....	2023;22(10):96-102
Подзолков В. И., Ветлужская М. В., Брагина А. Е., Абрамова А. А., Лория И. Ж., Медведев И. Д., Аквицкая Д. В. Эффективная терапия артериальной гипертензии с позиции пациентоориентированной медицины.....	2023;22(4):94-103
Подзолков В. И., Тарзиманова А. И., Брагина А. Е., Лория И. Ж., Ветлужская М. В., Абрамова А. А., Медведев И. Д. Современные возможности антигипертензивной и гиполипидемической терапии в лечении коморбидных пациентов с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений	2023;22(6):61-68
Рябов В. В., Самойлова Ю. О., Гомбожапова А. Э., Сиротина М. А., Маслов Л. Н. Применение метода тромбоаспирации у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: обзор литературы	2023;22(7):98-108
Тимофеев Ю. С., Джигоева О. Н., Драпкина О. М. Циркулирующие биологические маркеры ожирения: на пути к системному подходу	2023;22(4):85-93
Толстов П. В., Калягин А. Н., Татарникова М. Б. Влияние гелиогеофизических и природно-климатических факторов на сердечно-сосудистую систему (обзор литературы).....	2023;22(8):92-102
Хазова Е. В., Булашова О. В. Остаточный риск у пациентов с атеросклеротическими кардиоваскулярными заболеваниями.....	2023;22(1):94-104
Шеховцова Т. А., Дуляков Д. В. ВИЧ-инфекция и патология сердечно-сосудистой системы	2023;22(3):74-84
Яфарова А. А., Киселев А. Р., Шептулина А. Ф., Драпкина О. М. Современные представления о роли галанинергической системы в патогенезе сердечной недостаточности и ремоделирования миокарда	2023;22(5):93-101

Оригинальные статьи

COVID-19 и болезни системы кровообращения

Михин В. П., Осипова О. А., Гиндлер А. И., Брижанева А. С., Заикина Н. В., Заикина М. П., Николенко Т. А., Савельева В. В., Чернятина М. А. Особенности вариабельности сердечного ритма у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, перенесших COVID-19	2023;22(9):
Олейников В. Э., Авдеева И. В., Полежаева К. Н., Павленко К. И., Борисова Н. А., Хромова А. А., Кулюцин А. В. Структурно-функциональные свойства артерий у лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию	2023;22(5):33-42
Рябконов А. М., Захарова Н. В., Индейкина М. И., Кононихин А. С., Шогенова Л. В., Медведев О. С., Костинов М. П., Свитич О. А., Kunio Ibaraki, Hiroki Maehara, Николаев Е. Н., Варфоломеев С. Д., Чучалин А. Г. Изменение протеома конденсата выдыхаемого воздуха под влиянием ингаляционного водорода у пациентов с постковидным синдромом	2023;22(3):50-59
Хрулева Ю. В., Ефремовцева М. А., Тимофеева Ю. А., Вацик-Городецкая М. В., Кобалава Ж. Д. Краткосрочные и отдаленные исходы пациентов с COVID-19 и острым повреждением почек	2023;22(6):25-34
Широков Н. Е., Ярославская Е. И., Криночкин Д. В., Мусихина Н. А., Петелина Т. И., Осокина Н. А. Связь вариантов скрытой контрактильной дисфункции левого желудочка и признаков иммунного воспаления у пациентов, перенесших COVID-19-пневмонию.....	2023;22(3):42-49
Ярославская Е. И., Широков Н. Е., Криночкин Д. В., Гаранина В. Д., Коровина И. О., Осокина Н. А., Мигачева А. В., Сапожникова А. Д., Петелина Т. И. Динамика клинических и эхокардиографических параметров в течение года после пневмонии COVID-19 у лиц без сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от наличия ожирения	2023;22(9):45-55

Аритмии сердца

Заиграев И. А., Явлов И. С., Драпкина О. М., Базаева Е. В. Новая шкала оценки вероятности тромбоза левого предсердия и его ушка перед катетерной аблацией или кардиоверсией у больных с неклапанной фибрилляцией или трепетанием предсердий.....	2023;22(5):43-53
---	------------------

Калемберг Е. Н., Давтян К. В., Благова О. В., Брутян А. А., Злобина П. Д., Харлап М. С.

Изучение значимости морфологических и лабораторных маркеров в предсказании эффективности криобаллонной изоляции устьев легочных вен при фибрилляции предсердий 2023;22(5):54-63

Артериальная гипертензия

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

Артериальная гипертензия как фактор риска смерти мужчин и женщин 20–59 лет: 34-летнее когортное проспективное исследование 2023;22(8):6-14

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

Факторы фотоплетизмографии, ассоциированные с наличием невыявленной артериальной гипертензии у мужчин с низким и умеренным сердечно-сосудистым риском 2023;22(7):6-15

Мазур Е. С., Мазур В. В., Баженов Н. Д., Нилова О. В., Николаева Т. О.

Эпикардальное ожирение и механическая дисперсия левого предсердия у больных артериальной гипертензией с пароксизмальной и персистирующей фибрилляцией предсердий 2023;22(3):15-23

Мангилева Т. А.

Сравнительная характеристика стиля жизни, офисного и амбулаторного артериального давления у студентов из Тропической Африки, Индии и России 2023;22(10):6-13

Подзолков В. И., Брагина А. Е., Медведев И. Д., Ветлужская М. В., Абрамова А. А., Лория И. Ж., Мегенешвили Н. К., Сутулова А. В.

Приверженность к лечению и ее роль в решении проблемы неконтролируемой артериальной гипертензии 2023;22(4):6-17

Сумин А. Н., Щеглова А. В., Бахолдин И. Б.

Сравнительный анализ значений индексов артериальной жесткости START и CAVI у больных артериальной гипертензией 2023;22(3):6-14

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

Гендерные различия структурно-функционального состояния микроциркуляторного русла кожи у лиц с впервые выявленной артериальной гипертензией 2023;22(8):15-23

Атеросклероз

Гайсёнок О. В., Самородская И. В., Драпкина О. М.

Может ли код диагноза при направлении на дуплексное сканирование "прогнозировать" выявление стенозирующего каротидного атеросклероза? 2023;22(4):33-42

Атеросклероз и факторы риска

Зайченко М., Ершова А. И., Киселева А. В., Сотникова Е. А., Вяткин Ю. В., Жарикова А. А., Покровская М. С., Шальнова С. А., Раменский В. Е., Мешков А. Н., Драпкина О. М.

Поиск и репликация ассоциаций вариантов генома с уровнями липидов в выборке из представителей российской популяции 2023;22(12):121-132

Атеросклероз коронарных артерий

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

Разработка алгоритма неинвазивной диагностики стенозирующего атеросклероза коронарных артерий на основе визуализирующих и лабораторных маркеров 2023;22(8):40-49

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 2023;22(10):14-23

Сафарян А. С., Выгодин В. А., Небиеридзе Д. В., Никонова К. В.

Сопоставимость оценки сердечно-сосудистого риска согласно шкале SCORE и по кальциевому индексу коронарных артерий (индекс Агатстона) 2023;22(9):6-13

Хакимова М. Б., Комаров А. Л., Кривошеева Е. Н., Миронов В. М., Курбанов С. К., Кузякина С. О., Яровая Е. Б., Панченко Е. П.

Факторы, определяющие прогноз после плановой реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца с мультифокальным атеросклеротическим поражением 2023;22(9):14-24

Генетика в кардиологии

Шабалдин А. В., Шмулевич С. А., Синицкая А. В., Замараев Р. Ю.

Роль межгенных взаимодействий между генами цитокинов и Toll-подобных рецепторов в этиологии врожденных пороков сердца 2023;22(2):46-53

Инфаркт миокарда

Агарков Н. М., Охотников О. И., Голиков А. В., Колпина Л. В., Коломиец В. И.

Биомаркеры воспаления и эндотелиальной дисфункции у пожилых пациентов с инфарктом миокарда, артериальной гипертензией и синдромом старческой астении 2023;22(3):24-31

- Каретникова В. Н., Мотова А. В., Осокина А. В., Голубовская Д. П., Олейник И. Р., Шмидт Е. А., Жидкова И. И., Печерина Т. Б., Поликутина О. М., Барбараш О. Л.
Инфаркт миокарда 2 типа: потенциал раннего выявления.....2023;22(3):32-41
- Исследования и регистры**
Гамбарян М. Г., Концевая А. В., Анциферова А. А., Муканеева Д. К., Куценко В. А., Пустеленин Н. А., Худяков М. Б., Кудрявцев А. В., Филичкина Е. М., Глуховская С. В., Соловьева А. В., Шальнова С. А., Баланова Ю. А., Имаева А. Э., Драпкина О. М.
Ассоциации плотности и близости точек продаж табачной и иной никотинсодержащей продукции с повышенным уровнем депрессии, тревоги и стресса среди населения в 3 муниципалитетах Российской Федерации 2023;22(12):37-47
- Драпкина О. М., Бернс С. А., Чащин М. Г., Горшков А. Ю., Жданова О. В., Рыжакова Л. Н.
Выраженность и продолжительность иммунного ответа у лиц разных возрастных категорий после ревакцинации против вируса SARS-CoV-22023;22(12):150-157
- 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.....2023;22(10):65-72
- Ершова А. И., Мешков А. Н., Куценко В. А., Вяткин Ю. В., Киселева А. В., Сотникова Е. А., Лимонова А. С., Гарбузова Е. В., Муромцева Г. А., Зайченко М., Жарикова А. А., Раменский В. Е., Белова О. А., Рачкова С. А., Покровская М. С., Шальнова С. А., Бойцов С. А., Драпкина О. М.
Валидация шкал генетического риска ишемической болезни сердца, разработанных на европейских популяционных выборках, у представителей российской популяции 2023;22(12):158-167
- Карамнова Н. С., Максимов С. А., Капустина А. В., Шальнова С. А., Швабская О. Б., Доценко А. Н., Куценко В. А., Баланова Ю. А., Евстифеева С. Е., Имаева А. Э., Котова М. Б., Муромцева Г. А., Концевая А. В., Драпкина О. М.
Избыточное потребление соли в российской популяции: распространенность, ассоциации с социально-демографическими показателями, факторами риска и заболеваниями, региональные аспекты. Результаты эпидемиологических исследований ЭССЕ-РФ и ЭГИДА-Москва2023;22(12):78-88
- 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 России2023;22(10):48-55
- Концевая А. В., Анциферова А. А., Муканеева Д. К., Кудрявцев А. В., Куценко В. А., Филичкина Е. М., Пустеленин Н. А., Худяков М. Б., Глуховская С. В., Соловьева А. В., Драпкина О. М.
Анализ физической и ценовой доступности алкогольной продукции в трех субъектах Российской Федерации2023;22(12):28-36
- Лимонова А. С., Ершова А. И., Киселева А. В., Куценко В. А., Раменский В. Е., Вяткин Ю. В., Сотникова Е. А., Жарикова А. А., Зайченко М., Покровская М. С., Шальнова С. А., Мешков А. Н., Драпкина О. М.
Валидация шкал генетического риска развития артериальной гипертензии на популяции региона Центральной России.....2023;22(12):55-61
- Лопатина М. В., Кригер Е. А., Кудрявцев А. В., Яковлева В. А., Низовцева Т. Р., Концевая А. В., Драпкина О. М.
Качественные методы исследования в изучении проблем вакцинации взрослого населения: актуальность и дизайн2023;22(12):89-98
- Лукиянов М. М., Андреев Е. Ю., Смирнов А. А., Кудрявцева М. М., Кузина Н. Н., Кляшторный В. Г., Шепель Р. Н., Рыжакова Л. Н., Драпкина О. М.
Амбулаторно-поликлинический Регистр многопрофильного медицинского центра (ТЕРРА): общая характеристика и первые результаты 2023;22(6):35-45
- Лукиянов 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., 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)..... 2023;22(10):56-64
- Мамедов М. Н., Сушкова Л. Т., Исаков Р. В., Куценко В. А., Драпкина О. М.
Гендерные особенности распространенности хронических неинфекционных заболеваний во взрослой популяции Владимирской области.....2023;22(12):70-77
- Мамедов М. Н., Сушкова Л. Т., Исаков Р. В., Куценко В. А., Драпкина О. М.
Оценка нарушений липидного обмена и гипергликемии в открытой популяции 30-69 лет: результаты многоцентрового исследования 2023;22(6):46-53
- Мамедов М. Н., Сушкова Л. Т., Исаков Р. В., Куценко В. А., Драпкина О. М.
Социально-демографические показатели и поведенческие факторы риска в неорганизованной популяции Владимирской области2023;22(12):62-69
- Мешков А. Н., Ершова А. И., Киселева А. В., Михайлина В. И., Сметнев С. А., Сопленкова А. Г., Куценко В. А., Сотникова Е. А., Вяткин Ю. В., Жарикова А. А., Зайченко М., Раменский В. Е., Скирко О. П., Покровская М. С., Литинская О. А., Шальнова С. А., Драпкина О. М.
Генетические аспекты низких значений холестерина липопротеинов низкой плотности2023;22(12):48-54

Ишемическая болезнь сердца

Дедов Д. В., Мазаев В. П., Ковальчук А. Н., Комков А. А., Рязанова С. В.

Влияние мультиморбидности на риск возникновения осложнений у мужчин с хронической ишемической болезнью сердца, перенесших инфаркт миокарда и чрескожное коронарное вмешательство 2023;22(12):133-139

Захарьян Е. А.

Взаимосвязь уровня ростового фактора дифференцировки 15 с лабораторными и клинико-функциональными показателями пациентов с ишемической болезнью сердца 2023;22(5):25-32

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

Комплексный анализ клинико-инструментальных параметров коронарного кровотока у больных острыми формами ишемической болезни сердца на фоне сахарного диабета 2 типа 2023;22(5):17-24

Кривошапова К. Е., Барбараши О. Л.

Связь синдрома старческой астении и физической активности у пациентов с ишемической болезнью сердца и многососудистым поражением коронарного русла 2023;22(8):24-31

Кривошапова К. Е., Галимова Н. А., Баздырев Е. Д., Барбараши О. Л.

Половые различия в проявлениях синдрома старческой астении у пациентов с ишемической болезнью сердца 2023;22(1):6-13

Самородская И. В., Бубнова М. Г., Акулова О. А., Остроушко Н. И., Драпкина О. М.

Показатели смертности от острых форм ишемической болезни сердца и внезапной сердечной смерти в регионах Российской Федерации в 2019-2021 годах 2023;22(5):6-16

Ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда

Азарков Н. М., Осипова О. А., Шурыгин С. Н., Колпина Л. В., Коломиец В. И.

Базовая функциональная активность у пожилых пациентов с артериальной гипертензией и синдромом старческой астении после перенесенного инфаркта миокарда без подъема сегмента ST 2023;22(2):24-30

Мальчикова С. В., Трушников Н. С., Казаковцева М. В., Максимчук-Колобова Н. С.

Факторы сердечно-сосудистого риска, клинические проявления и тактика ведения инфаркта миокарда у пациентов старческого возраста и долгожителей в зависимости от гериатрического статуса 2023;22(2):14-23

Осипова О. А., Шепель Р. Н., Шевцов Р. Ю., Комисов А. А., Демко В. В., Мезенцев Ю. А., Драпкина О. М.

Прогнозирование развития послеоперационной когнитивной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца после аортокоронарного шунтирования с искусственным кровообращением 2023;22(2):6-13

Кардиореабилитация

Беграмбекова Ю. Л., Дробязко О. А., Скрипкина Д. В., Орлова Я. А., Алехин М. Н.

Структурно-функциональные особенности и показатели деформации левого желудочка сердца у здоровых лиц с различным уровнем физической активности по данным эхокардиографии 2023;22(2):54-62

Ляпина И. Н., Шалева В. А., Теплова Ю. Е., Помешкина С. А., Барбараши О. Л.

Эффект ранней послеоперационной реабилитации с аэробными нагрузками на динамику функционального статуса и ремоделирование сердца у пациентов после хирургической коррекции приобретенных пороков клапанов сердца 2023;22(1):29-38

Шишкова В. Н., Драницына Б. Г., Драпкина О. М.

Алгоритмы ведения пациентов с тревогой в практике терапевта 2023;22(2):63-69

Метаболические нарушения

Балашова М. С., Муталибзода Ш., Велина Д. А., Швабская О. Б., Горбачев В. В., Никитин И. А.

Использование пищевых продуктов, фортифицированных метилированными формами витаминов группы В, для профилактики гипергомоцистеинемии 2023;22(9):25-33

Методы исследования

Иванова А. А., Джисоева О. Н., Лавренова Е. А., Рогожкина Е. А., Драпкина О. М.

Сложные вопросы диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: фокус на эхокардиографические исследования 2023;22(5):79-85

Корецкий С. Н., Миргородская О. В., Васюк Ю. А., Драпкина О. М.

Диагностическая значимость миокардиальной и мультимодальной контрастной стресс-эхокардиографии с дозированной физической нагрузкой в выявлении гемодинамически значимого стеноза коронарных артерий при стабильной стенокардии 2023;22(4):68-76

Утина Т. Г., Акашева Д. У., Корсунский Д. В., Драпкина О. М.

Значение стандартной и спекл-трекинговой эхокардиографии для ранней диагностики бессимптомной дисфункции миокарда левого желудочка при сахарном диабете 2 типа 2023;22(1):47-58

Методы лечения

Илов Н. Н., Бойцов С. А., Кривошеев Ю. С., Нечепуренко А. А.

Сердечная ресинхронизирующая терапия: потенциал для модификации аритмического риска 2023;22(5):86-92

Обструктивное апноэ во сне

Осипова О. А., Гостева Е. В., Жернакова Н. И., Шепель Р. Н., Пономаренко Т. Н., Иншакова К. Ю., Драпкина О. М.

Особенности суточного профиля артериального давления и системного воспаления у больных стабильной ишемической болезнью сердца с обструктивным апноэ сна 2023;22(9):69-76

- Осипова О. А., Гостева Е. В., Петричко Т. А., Пономаренко Т. Н., Букатов В. В., Шепель Р. Н., Васильева Л. В., Крышка А. А., Сердюкова А. В., Брижанева А. С.
Роль биомаркеров обмена коллагена и системного воспаления в ремоделировании миокарда у пациентов со стабильной хронической ишемической болезнью сердца и обструктивным апноэ сна2023;22(12):20-27
- Острое нарушение мозгового кровообращения**
Орлова Е. В., Бердалин А. Б., Решетаров И. Д., Лелюк В. Г.
Спонтанные диссекции сонных и позвоночных артерий: особенности в инсультной субпопуляции 2023;22(9):34-44
Толпыгина С. Н., Загребельный А. В., Чернышева М. И., Кутишенко Н. П., Воронина В. П., Дмитриева Н. А., Лерман О. В., Лукина Ю. В., Лукьянов М. М., Окишина Е. Ю., Парсаданян Н. Э., Марцевич С. Ю., Драпкина О. М.
Отдаленная выживаемость больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, в регистре РЕГИОН-М, в зависимости от пола и возраста 2023;22(7):42-49
- Сердечная недостаточность**
Яфарова А. А., Дементьева Е. Д., Злобовская О. А., Киселев А. Р., Шептулина А. Ф., Ашниева Г. А., Жамалов Л. М., Макаров В. В., Юдин С. М., Драпкина О. М.
Кишечная микробиота на различных стадиях сердечно-сосудистого континуума2023;22(12):7-19
- Сердечно-сосудистый риск**
Ветошкин А. С., Шуркевич Н. П., Симонян А. А., Гапон Л. И., Карева М. А.
Дисфункциональные типы пищевого поведения: гендерные различия, взаимосвязь с метаболическими факторами риска в условиях вахты в Арктике 2023;22(6):14-24
Вилков В. Г., Шальнова С. А., Капустина А. В., Муромцева Г. А., Драпкина О. М.
Сравнение тридцатилетнего выживания в популяциях России и Соединенных Штатов Америки 2023;22(5):72-78
Драпкина О. М., Шальнова С. А., Концевая А. В., Куценко В. А., Капустина А. В., Баланова Ю. А., Евстифеева С. Е., Иванова А. А., Имаева А. Э., Макогон Н. В., Метельская В. А., Муромцева Г. А., Филичкина Е. М., Яровая Е. Б.
Прогностическая значимость тропонина I в оценке сердечно-сосудистого риска в российской популяции. По результатам многоцентровых исследований ЭССЕ-РФ1 и ЭССЕ-РФ2 2023;22(5):64-71
Жидкова Е. А., Гуревич К. Г., Гутор Е. М., Жельвис В. В., Джигоева О. Н., Орлова А. А., Драпкина О. М.
Модифицируемые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у работников локомотивных бригад наземного и подземного рельсового транспорта города Москвы2023;22(2):31-37
Смирнова М. П., Чижов П. А.
Факторы, ассоциированные с дефицитом железа у больных с хронической сердечной недостаточностью 2023;22(2):38-45
Стрюкова Е. В., Щербакова Л. В., Гафаров В. В., Рымар О. Д., Худякова А. Д., Евдокимова Н. Е., Рагино Ю. И.
Риск развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий у мужчин 25-44 лет города Новосибирска. Когортное исследование 2023;22(1):21-28
Шальнова С. А., Куценко В. А., Якушин С. С., Капустина А. В., Евстифеева С. Е., Баланова Ю. А., Имаева А. Э., Муромцева Г. А., Кузякина С. О., Редько А. Н., Викторова И. А., Прищепа Н. Н., Драпкина О. М.
Ассоциации повышенного уровня мозгового натрийуретического пептида и хронической сердечной недостаточности и их вклад в выживаемость в российской популяции среднего возраста. По данным исследования ЭССЕ-РФ 2023;22(6):6-13
- 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 2023;22(10):31-39
- Тромбоз**
Капериз К. А., Растатуева А. О., Явелов И. С., Драпкина О. М.
Эндовенозная лазерная облитерация устья большой подкожной вены и медикаментозное лечение острого восходящего варикотромбофлебита: сопоставление трех подходов к лечению больных 2023;22(12):140-149
- Фибрилляция предсердий**
Гаглоева Д. А., Дзаурова Х. М., Зельберг М. А., Миронов Н. Ю., Юричева Ю. А., Соколов С. Ф., Крымукова М. А., Салтагарова А. И., Дулаев Л. О., Певзнер Д. В., Голицын С. П.
Предварительные результаты проспективного рандомизированного исследования по сравнению эффективности и безопасности рефралона и амиодарона при кардиоверсии у больных пароксизмальной формой фибрилляции и трепетания предсердий2023;22(4):18-25
Дружилов М. А., Кузнецова Т. Ю.
Фибрилляция предсердий у лиц старческого возраста и долгожителей: ретроспективный анализ клинического портрета пациентов с применением технологий искусственного интеллекта 2023;22(7):25-34
Коженов А. Т., Азизов С. Н., Хлынова О. В.
Взаимосвязь эффективного рефрактерного периода левого предсердия и легочных вен и развития раннего рецидива фибрилляции предсердий после радиочастотной изоляции устьев легочных вен. Первые результаты 2023;22(4):26-22

Мингалимова А. Р., Чащин М. Г., Арутюнян А. Г., Литинская О. А., Сагиров М. А., Джисоева О. Н., Драпкина О. М. С-реактивный белок: периоперационная динамика и прогностическая значимость в оценке риска развития фибрилляции предсердий у пациентов после коронарного шунтирования.....	2023;22(7):35-41
Хроническая сердечная недостаточность	
Гуркина А. А., Стуклов Н. И., Кислый Н. Д., Гимадиев Р. Р., Ковальчук М. С. Характеристика анемии при хронической сердечной недостаточности: обмен железа, активность эритропоэза и маркеры воспаления	2023;22(1):14-20
Иванова А. А., Рогожкина Е. А., Тимофеев Ю. С., Джисоева О. Н., Драпкина О. М. Маркеры хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у пациентов с одышкой неуточненной этиологии.....	2023;22(10):24-30
Осипова О. А., Концевая А. В., Демко В. В., Гостева Е. В., Комисов А. А., Кузуб А. А., Сердюкова А. В., Брижанева А. С., Шепель Р. Н., Драпкина О. М. Использование элементов искусственного интеллекта в прогнозирующей модели персонализированного подхода к выбору фармакотерапии у больных хронической сердечной недостаточностью с умеренно низкой фракцией выброса ишемического генеза.....	2023;22(7):16-24
Яралиева Э. К., Скрипникова И. А., Мясников Р. П., Куликова О. В., Новиков В. Е., Мягкова М. А., Выгодин В. А., Драпкина О. М. Минеральная плотность кости и показатели костного обмена у мужчин с хронической сердечной недостаточностью различного генеза.....	2023;22(8):32-39
Цифровые технологии и телемедицина	
Дружников М. А., Кузнецова Т. Ю., Гаврилов Д. В., Андрейченко А. Е., Новицкий Р. Э. Клинические характеристики и частота назначения антикоагулянтов пациентам с фибрилляцией предсердий и сердечной недостаточностью: результаты ретроспективного анализа "больших данных"	2023;22(2):70-79
Макаров С. А., Смирнов К. В., Данильченко Я. В. Телемедицинские технологии в повышении результативности диспансерного наблюдения пациентов с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей в пандемию COVID-19	2023;22(2):80-87
Эндovasкулярные вмешательства	
Parth B. Solanki, Nivedita Vadodaria, Hitendra Kanzaria, Bharat Solanki Первый опыт проведения миниинвазивного коронарного шунтирования у 50 пациентов в условиях окружного медицинского центра в Индии	2023;22(9):98-106
Араблинский Н. А., Фещенко Д. А., Руденко Б. А., Шукуров Ф. Б., Васильев Д. К., Драпкина О. М. Отдаленные результаты применения ренальной денервации в лечении коморбидных пациентов с артериальной гипертензией, сахарным диабетом и атеросклерозом коронарных артерий.....	2023;22(9):77-88
Илов Н. Н., Петрова О. В., Твердохлебова Д. К., Йотио К. Д. Э., Нечепуренко А. А., Бойцов С. А. Значение определения биомаркеров крови при отборе больных хронической сердечной недостаточностью на имплантацию кардиовертера-дефибриллятора	2023;22(9):89-97
Тарасов Р. С., Данилович А. И. Факторы, влияющие на доступность реваскуляризации головного мозга и миокарда	2023;22(1):39-46
Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний	
Глезер М. Г., Полярная Н. Г., Фомина Т. А., Власов Я. В., Бабкова Н. В. Оценка качества и доступности медицинской помощи пациентами с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Результаты социологического исследования	2023;22(4):43-56
Дружников М. А., Кузнецова Т. Ю., Дружникова О. Ю., Арустамова У. Д., Гаврилов Д. В., Гусев А. В. Фибрилляция предсердий и хроническая болезнь почек: основные клинические характеристики пациентов в отдельных субъектах Российской Федерации.....	2023;22(4):57-67
Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний	
Лопатина М. В., Усова Е. В., Концевая А. В., Ипатов П. В., Драпкина О. М. "Женщина — модель здоровья": федеральный проект по повышению грамотности населения в вопросах здоровья	2023;22(5):102-106
Родионова Ю. В. Миф об авторском самоцитировании.....	2023;22(6):100-104
Совет экспертов	
Драпкина О. М., Мазуров В. И., Мартынов А. И., Гайдукова И. З., Дуляков Д. В., Невзорова В. А., Остроумова О. Д., Чесникова А. И. "В фокусе гиперурикемия". Резолюция Совета экспертов.....	2023;22(4):77-84

