ISSN 1728-8800 (print)
ISSN 2619-0125 (online)

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

РОПНИЗ
Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний

НМИЦ терапии и профилактической медицины

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

Официальный сайт журнала
https://cardiovascular.elpub.ru

№ 3, 2024

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, К1

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.roscardio.ru/ru/subscription*

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

Перепечатка статей возможна только с письменного разрешения издательства

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет рекламодатель

Периодичность: 12 раз в год

Установочный тираж: 5 000 экз.

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

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: 08.04.2024

Цена свободная

©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Основан в 2002 г.

Том 23 3'2024

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)
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)
Галявич 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)
Ойноткинова 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

Заместитель главного редактора
Астанина С. Ю. (Москва, Россия)

Абдулганиева Д. И. (Казань, Россия)
Авдеева Е. А. (Красноярск, Россия)
Алисов Е. А. (Москва, Россия)
Андреева Н. Д. (Санкт-Петербург, Россия)
Ванчакова Н. П. (Санкт-Петербург, Россия)
Жарылкасынова Г. Ж. (Бухара, Узбекистан)
Кузнецова О. Ю. (Санкт-Петербург, Россия)
Мазуров В. И. (Санкт-Петербург, Россия)
Ниязов Л. Н. (Бухара, Узбекистан)
Плугина М. И. (Ставрополь, Россия)
Теремов А. В. (Москва, Россия)
Чумаков В. И. (Волгоград, 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 "Силицея-Полиграф", e-mail: cardio.nauka@yandex.ru Тел. +7 (985) 768 43 18, *www.roscardio.ru*

Russian Society for Prevention of Noncommunicable Diseases

Russian Society of Cardiology

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Scientific peer-reviewed medical journal

Mass media registration certificate
ПИ № 77-11335 dated 30.11.2001

Open Access

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

The Journal is included in Scopus, 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.roscardio.ru/ru/subscription

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

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

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

Periodicity: 12 issues per year

Circulation: 5 000 copies

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

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.23 3'2024

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)
Evgeny O. Taratukhin (Moscow, Russia)
Ruslan N. Shepel (Moscow, Russia)
Igor S. Yavelov (Moscow, Russia)

Maria V. Avksentieva (Moscow, Russia)
Josef S. Alpert (Tuson, 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

Deputy Chief Editor

Svetlana Y. Astanina (Moscow, Russia)

Diana I. Abdulganieva. (Kazan, Russia)
Elena A. Avdeeva (Krasnoyarsk, Russia)
Evgeny A. Alisov (Moscow, Russia)
Natalia D. Andreeva (St. Petersburg, Russia)
Nina P. Vanchakova (St. Petersburg, Russia)
Gauhar Zh. Zharylkasynova (Bukhara, Uzbekistan)

Olga Yu. Kuznetsova (St. Petersburg, Russia)
Vadim I. Mazurov (St. Petersburg, Russia)
Laziz N. Niyazov (Bukhara, Uzbekistan)
Maria I. Plugina (Stavropol, Russia)
Alexander V. Teremov (Moscow, Russia)
Vyacheslav I. Chumakov (Volgograd, Russia)

Editorial office

Editorial Assistant

Yulia V. Minina (Moscow, Russia)

Proofreader

Chekrygina L. L. (Moscow, Russia)

Managing editors

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

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

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

Содержание

Вступительное слово 5

Оригинальные статьи

Артериальная гипертония

Rodionov A. V., Granados D., Kontsevaya A. V.
Differing treatment pathways for the management of hypertension: long-term clinical projections in Russia 6

Острый инфаркт миокарда

Переверзева К. Г., Якушин С. С.
Прогнозирование госпитальной летальности у больных в возрасте лет и старше с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST с помощью логистической регрессии и построения дерева классификации 14

Сердечная недостаточность

Подзолков В. И., Тарзиманова А. И., Пономарева Л. А., Иванников А. А., Чинова А. А., Попова Е. Н., Пономарев А. Б., Морозова О. А., Гладун Л. Г., Исаева А. Ю.
Значение пневмонии, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных с хронической сердечной недостаточностью 25

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний

Муркамилов И. Т., Айтбаев К. А., Фомин В. В., Муркамилова Ж. А., Юсупова З. Ф., Юсупова Т. Ф., Юсупов Ф. А.
Оценка биомаркеров воспаления и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний при избыточной массе тела и ожирении 32

Методы исследования

Мершина Е. А., Филатова Д. А., Мясников Р. П., Куликова О. В., Мешков А. Н., Киселева А. В., Синицын В. Е., Харлап М. С.
Роль магнитно-резонансной томографии сердца в оценке вероятности развития различных типов ремоделирования левого желудочка при синдроме некомпактного миокарда с учетом данных генетического анализа 40

Общественное здоровье, организация и социология здравоохранения, медико-социальная экспертиза

Гафаров В. В., Громова Е. А., Гагулин И. В., Панов Д. О., Гафарова А. В.
Жизненное истощение, как маркер хронического социального стресса, и курение среди лиц 25-44 лет 51

Зеленина А. А., Шальнова С. А., Муромцева Г. А., Капустина А. В., Баланова Ю. А., Евстифеева С. Е., Имаева А. Э., Карамнова Н. С., Швабская О. Б., Максимов С. А.
Ассоциация между смертностью от болезней системы кровообращения и депривацией у взрослого населения России 59

Contents

Address to the readers 5

Original articles

Hypertension

Родионов А. В., Granados D., Концевая А. В.
Различные подходы к терапии артериальной гипертензии: отдаленные клинические прогнозы в России 6

Acute myocardial infarction

Pereverzeva K. G., Yakushin S. S.
Prediction of in-hospital mortality in patients aged years and older with acute ST-segment elevation myocardial infarction using logistic regression and classification tree 14

Heart failure

Podzolkov V. I., Tarzimanova A. I., Ponomareva L. A., Ivannikov A. A., Chinova A. A., Popova E. N., Ponomarev A. B., Morozova O. A., Gladun L. G., Isaeva A. Yu.
The role of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in the development of cardiovascular events in patients with heart failure 25

Risk factors for cardiovascular diseases

Murkamilov I. T., Aitbaev K. A., Fomin V. V., Murkamilova Zh. A., Yusupova Z. F., Yusupova T. F., Yusupov F. A.
Assessment of inflammatory biomarkers and risk factors for cardiovascular diseases in overweight and obesity 32

Methods of research

Mershina E. A., Filatova D. A., Myasnikov R. P., Kulikova O. V., Meshkov A. N., Kiseleva A. V., Sinitsyn V. E., Kharlap M. S.
Role of cardiac magnetic resonance imaging in assessing the risk of various myocardial remodeling types in left ventricular noncompaction: genetic analysis data 40

Public health, organization and sociology of healthcare, medical and social expertise

Gafarov V. V., Gromova E. A., Gagulin I. V., Panov D. O., Gafarova A. V.
Vital exhaustion as a marker of chronic social stress and smoking among people aged 25-44 years 51

Zelenina A. A., Shalnova S. A., Muromtseva G. A., Kapustina A. V., Balanova Yu. A., Evstifeeva S. E., Imaeva A. E., Karamnova N. S., Shvabskaya O. B., Maksimov S. A.
Association between cardiovascular mortality and deprivation in the adult population of Russia 59

Мнение приглашенного редактора

Перхов В. И.
Мнение эксперта о статье "Ассоциация между смертностью от болезней системы кровообращения и депривацией у взрослого населения России" 70

Клинический случай

Благова О. В., Брюханов В. А., Кислова М. Б., Юмашева В. А., Гаева М. С., Айнетдинова Д. Х., Гагарина Н. В., Коган Е. А.
Постковидное поражение миокарда и коронарных артерий у молодого пациента: дифференциальная диагностика и комплексное лечение 76

Обзоры литературы

Джиоева О. Н., Тимофеев Ю. С., Метельская В. А., Богданова А. А., Веденикин Т. Ю., Драпкина О. М.
Роль эпикардиальной жировой ткани в патогенезе хронического воспаления при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса 87

Шевцова В. И., Пашкова А. А., Палихова Л. С., Коротяева А. С., Саламатова В. Н.
С-реактивный белок при хронической сердечной недостаточности и саркопеническом ожирении 97

Миклашевич И. М., Потрохова Е. А., Морозов Д. А.
Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная врожденными портокавальными шунтами — новая форма портопульмональной гипертензии у детей и взрослых 103

Клинические рекомендации

Драпкина О. М., Концевая А. В., Калинина А. М., Авдеев С. Н., Агальцов М. В., Алексеева Л. И., Алмазова И. И., Андреенко Е. Ю., Антипушина Д. Н., Баланова Ю. А., Бернс С. А., Будневский А. В., Гайнитдинова В. В., Гаранин А. А., Горбунов В. М., Горшков А. Ю., Григоренко Е. А., Джонова Б. Ю., Дроздова Л. Ю., Друк И. В., Елиашевич С. О., Елисеев М. С., Жарылкасынова Г. Ж., Забровская С. А., Имаева А. Э., Камилова У. К., Каприн А. Д., Кобалава Ж. Д., Корсунский Д. В., Куликова О. В., Курехян А. С., Кутишенко Н. П., Лавренова Е. А., Лопатина М. В., Лукина Ю. В., Лукьянов М. М., Люсина Е. О., Мамедов М. Н., Марданов Б. У., Мареев Ю. В., Марцевич С. Ю., Митьковская Н. П., Мясников Р. П., Небиеридзе Д. В., Орлов С. А., Переверзева К. Г., Поповкина О. Е., Потиевская В. И., Скрипникова И. А., Смирнова М. И., Сооронбаев Т. М., Торопцова Н. В., Хайлова Ж. В., Хороненко В. Э., Чащин М. Г., Черник Т. А., Шальнова С. А., Шаповалова М. М., Шепель Р. Н., Шептулина А. Ф., Шишкова В. Н., Юлдашова Р. У., Явелов И. С., Якушин С. С.
Коморбидность пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями в практике врача-терапевта. Евразийское руководство 113

Opinion of invited editor

Perkhov V. I.
Expert opinion on the article "Association between cardiovascular mortality and deprivation in the adult population of Russia" 70

Clinical case

Blagova O. V., Bryukhanov V. A., Kislova M. B., Yumasheva V. A., Gaeva M. S., Ainetdinova D. Kh., Gagarina N. V., Kogan E. A.
Post-COVID-19 myocardium and coronary involvement in a young patient: differential diagnosis and comprehensive treatment 76

Literature reviews

Dzhioeva O. N., Timofeev Yu. S., Metelskaya V. A., Bogdanova A. A., Vedenikin T. Yu., Drapkina O. M.
Role of epicardial adipose tissue in the pathogenesis of chronic inflammation in heart failure with preserved ejection fraction 87

Shevtsova V. I., Pashkova A. A., Palikhova L. S., Korotyaeva A. S., Salamatova V. N.
C-reactive protein in heart failure and sarcopenic obesity 97

Miklashevich I. M., Potrokhova E. A., Morozov D. A.
Pulmonary hypertension associated with congenital portosystemic shunts as a new form of portopulmonary hypertension in children and adults 103

Clinical guidelines

Drapkina O. M., Kontsevaya A. V., Kalinina A. M., Avdeev S. N., Agaltsov M. V., Alekseeva L. I., Almazova I. I., Andreenko E. Yu., Antipushina D. N., Balanova Yu. A., Berns S. A., Budnevsky A. V., Gainitdinova V. V., Garanin A. A., Gorbunov V. M., Gorshkov A. Yu., Grigorenko E. A., Jonova B. Yu., Drozdova L. Yu., Druk I. V., Eliashevich S. O., Eliseev M. S., Zharylkasynova G. Zh., Zabrovskaya S. A., Imaeva A. E., Kamilova U. K., Kaprin A. D., Kobalava Zh. D., Korsunsky D. V., Kulikova O. V., Kurekhyan A. S., Kutishenko N. P., Lavrenova E. A., Lopatina M. V., Lukina Yu. V., Lukyanov M. M., Lyusina E. O., Mamedov M. N., Mardanov B. U., Mareev Yu. V., Martsevich S. Yu., Mitkovskaya N. P., Myasnikov R. P., Nebieridze D. V., Orlov S. A., Pereverzeva K. G., Popovkina O. E., Potievskaya V. I., Skripnikova I. A., Smirnova M. I., Sooronbaev T. M., Toroptsova N. V., Khailova Zh. V., Khoronenko V. E., Chashchin M. G., Chernik T. A., Shalnova S. A., Shapovalova M. M., Shepel R. N., Sheptulina A. F., Shishkova V. N., Yuldashova R. U., Yavelov I. S., Yakushin S. S.
Comorbidity of patients with noncommunicable diseases in general practice. Eurasian guidelines 113

текст доступен в электронной версии
text is available in electronic version

НЕДЕЛЯ ТЕХНОЛОГИЙ УКРЕПЛЕНИЯ ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДОРОВЬЯ – 2024

20–24 мая 2024 год

Формат участия – дистанционный

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ МЕРОПРИЯТИЯ:

- Формирование системы укрепления общественного здоровья на федеральном, региональном и муниципальном уровнях
- Межведомственное взаимодействие. Опыт эффективной работы в регионах
- Оценка индивидуального и популяционного здоровья
- Базовая организация СНГ по терапии и профилактической медицине и общественному здоровью
- Здоровое старение
- Корпоративные программы и формирование здоровьесберегающей среды на рабочем месте
- Психическое здоровье
- Образование в сфере подготовки специалистов общественного здоровья
- Продвижение ЗОЖ
- Здоровьесберегающая среда. Менеджер здорового города
- Цифровые технологии укрепления общественного здоровья и медицинской профилактики
- Продвижение здорового питания на популяционном уровне
- Меры, направленные на снижение потребления алкоголя на популяционном уровне

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

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

Информация о мероприятии доступна на сайте www.ropniz.ru

Уважаемые читатели,



важным документом, который представлен в этом номере журнала в виде электронной публикации, является Евразийское руководство по коморбидности пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями в практике врача-терапевта, основанное на согласованном мнении экспертов.

В настоящее время *коморбидность* определяется как сочетание двух или более хронических заболеваний, этиопатогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени появления вне зависимости от активности каждого из них у одного больного, что подчеркивает принципиально важное положение: коморбидные заболевания терапевтического профиля возникают вследствие сходства или единства отдельных звеньев их этиопатогенеза. Руководство разделено на две части. В первой содержатся общие вопросы коморбидности, посвященные определению, эпидемиологическим аспектам, методам оценки, социально-экономическому значению. Отдельные разделы посвящены современным цифровым технологиям, приверженности, полифармации, грамотности в вопросах здоровья и особенностям психоэмоционального состояния пациентов. Вторая часть содержит частные вопросы коморбидности, разделенные по нозологическим формам: сердечно-сосудистые заболевания, хронические болезни органов дыхания и нарушения дыхания во сне, гастроэнтерологические заболевания, заболевания эндокринной системы, метаболические заболевания скелета, хронические болезни почек, онкологические заболевания, острые респираторные инфекции. Отдельная глава посвящена коморбидности в пожилом и старческом возрасте.

Вероятность развития дилатационного типа ремоделирования левого желудочка, — фактора плохого прогноза повышают мутации в генах *MYBPC3* и *TTN*. *Мершина Е. А. и соавт.* установили, что комбинация данных магнитно-резонансной томографии сердца и генетического анализа улучшает морфофункциональную стратификацию пациентов с некомпактным миокардом левого желудочка, поэтому важно проводить генетическое обследование пациентов с некомпактным миокардом левого желудочка и их родственников.

Исследование *Зелениной А. А. и соавт.* является первым комплексным популяционным исследованием смертности от болезней системы кровообращения в России за период с 2006 по 2012гг, которое проведено с учетом возрастных групп, пола и контекстуальных факторов.

Обзор, выполненный *Джиоевой О. Н. и соавт.*, знакомит читателя с метаболической активностью эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ), последствиями избыточного накопления эпикардиального жира и развитием сердечной недостаточности (СН). Толщина ЭЖТ ⩾5 мм по данным трансторакальной эхокардиографии у пациента с СН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка является маркером неблагоприятного течения заболевания. Избыточное накопление ЭЖТ сопровождается дисбалансом секреции адипокинов и гиперсекрецией активина А, провоспалительных цитокинов, активацией инфламмасом NLRP3, что способствует развитию хронического воспаления, инсулинорезистентности, фиброза и других патогенетических факторов СН.

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

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(3):3328.
doi: 10.15829/1728-8800-2024-3328
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

Differing treatment pathways for the management of hypertension: long-term clinical projections in Russia

Rodionov A. V.[1], Granados D.[2], Kontsevaya A. V.[3]

[1]I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia; [2]Sanofi R&D, Epidemiology and Benefit-Risk, Chilly-Mazarin, France; [3]National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. Management of hypertension, a major cause of mortality worldwide, is difficult, with adherence a common problem. The present study aimed to estimate the long-term clinical outcomes associated with different treatment pathways in people with hypertension in Russia.
Material and methods. Outcomes were projected over 10 years using a microsimulation model. Four treatment pathways (current treatment practices (CTP), single drug with dosage titration then sequential addition of other agents [start low and go slow, SLGS], free choice combination with multiple pills (FCC) and combination therapy in a single pill (SPC)) were evaluated based on the Global Burden of Disease 2017 dataset. Clinical outcomes were simulated for 1,000,000 individuals for each pathway.
Results. Long-term projections associated SPC therapy with reductions in mortality (4.9%), disability-adjusted life years (DALYs, 5.2%), and incidence of complications (including chronic kidney disease, stroke and ischemic heart disease, 9.2%) versus CTP, with greater reductions in all outcomes versus SLGS and FCC. SPC was projected to save 1,193 DALYs compared with CTP over 10 years. Adherence was identified as a key driver in the analysis.
Conclusion. Based on 10-year projections, combination therapies (including SPC and FCC) appear likely to reduce the burden of hypertension compared with conventional treatment options in Russia.
Keywords: adherence, hypertension, blood pressure, antihypertensive agents, Russia, combination therapy.

Relationships and Activities: none.

Acknowledgements. Data extraction and the modeling analysis was performed by the institute for health metrics and evaluation at the University of Washington and supported by funding from Sanofi. Medical writing support was provided by William Valentine and Samuel Malkin at Ossian health economics and communications GMBH (Basel, Switzerland), supported by funding from Sanofi. The authors would like to thank Daniela Deroche-Chidebi at Sanofi for her support throughout the project.

Rodionov A. V. ORCID: 0000-0003-1565-5440, Granados D.* ORCID: 0000-0002-9889-3358, Kontsevaya A. V. ORCID: 0000-0003-2062-1536.

Received: 21/06-2023
Revision Received: 29/11-2023
Accepted: 23/02-2024

CC BY 4.0

For citation: Rodionov A. V., Granados D., Kontsevaya A. V. Differing treatment pathways for the management of hypertension: long-term clinical projections in Russia. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(3):3328. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3328. EDN WZDHOL

Различные подходы к терапии артериальной гипертензии: отдаленные клинические прогнозы в России

Родионов А. В.[1], Granados D.[2], Концевая А. В.[3]

[1]ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва, Россия; [2]Sanofi R&D, Epidemiology and Benefit-Risk, Chilly-Mazarin, France; [3]ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Лечение артериальной гипертензии (АГ), ведущей причины смертности в мире, является трудной задачей, которая осложняется высокой распространенностью низкой приверженности терапии. Целью настоящего исследования было оценить долгосрочные клинические прогнозы, связанные с различными подходами к терапии АГ в России.
Материал и методы. Прогностическая модель с использованием метода микростимуляции включала 10 лет. Мы оценивали четыре подхода к лечению (текущий подход к терапии (CTP), использование одного препарата с титрованием дозы с последующим последовательным добавлением других препаратов (SLGS), нефиксированная комбинация препаратов (FCC) и фиксированная комбинация препаратов (SPC)) на основе данных проекта "Глобальное бремя болезней (2017 год)". Прогностическая модель была составлена на 1000000 человек для каждого подхода.
Результаты. В долгосрочной перспективе, применение SPC связано со снижением смертности (4,9%), лет жизни с поправкой на инвалидность (5,2%) и частоты осложнений (включая хроническую болезнь почек, инсульт и ишемическую болезнь сердца, 9,2%) относительно CTP, с более значимым снижением всех исходов по сравнению с SLGS и FCC. Предполагается, что SPC сократит количество лет жизни с поправкой на инвалидность на 1193 по срав-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: denis.granados@sanofi.com

[Rodionov A. V. — доцент кафедры факультетской терапии № 1, ORCID: 0000-0003-1565-5440, Granados Denis* — сотрудник, ORCID: 0000-0002-9889-3358, Kontsevaya A. V. — д.м.н., доцент, зам. директора по научной и аналитической работе, ORCID: 0000-0003-2062-1536].

нению с СТР за 10 лет. Приверженность терапии была ключевым показателем в анализе.

Заключение. Исходя из десятилетней прогностической модели, фиксированный и нефиксированный подходы к комбинированной терапии, вероятно, снизят бремя АГ по сравнению с традиционными вариантами лечения в России.

Ключевые слова: приверженность, артериальная гипертензия, артериальное давление, гипотензивные средства, Россия, комбинированная терапия.

Благодарности. Извлечение данных и моделирование были выполнены в Вашингтонском университете при финансовой поддержке компании Sanofi. Поддержка в написании медицинских статей была оказана William Valentine и Samuel Malkin из Ossian Health Economics and Communications GMBH (Базель, Швейцария) при финансовой поддержке компании Sanofi. Авторы выражают благодарность Daniela Deroche-Chidebi из компании Sanofi за ее поддержку на протяжении всего проекта.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 21/06-2023
Рецензия получена 29/11-2023
Принята к публикации 23/02-2024

Для цитирования: Родионов А. В., Granados D., Концевая А. В. Различные подходы к терапии артериальной гипертензии: отдаленные клинические прогнозы в России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2024;23(3):3328. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3328. EDN WZDHOL

ACE — Angiotensin converting enzyme, ARB — Angiotensin receptor blocker, CCB — Calcium channel blocker, CKD — Chronic kidney disease, CTP — Current treatment practices, CVD — Cardiovascular disease, DALY — Disability-adjusted life year, ESC — European Society of Cardiology, ESH — European Society of Hypertension, FCC — Free choice combination with multiple pills, GBD — Global Burden of Disease, Risk Factors, and Injuries, GDP — Gross domestic product, IHD — Ischemic heart disease, ISH — International Society of Hypertension, MMAS-4 — Morisky Medication Adherence Scale, SBP — Systolic blood pressure, SLGS — Start low and go slow, SPC — Single pill combination

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Клиническое и экономическое бремя артериальной гипертензии, ведущего предотвратимого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний и связанной с ними смертности, в России остается высоким, а контроль над ней остается недостаточным, несмотря на многочисленные попытки повысить осведомленность и приверженность к лечению.

Что добавляют результаты исследования?

- Десятилетняя прогностическая модель показала, что использование фиксированных комбинаций связана со снижением смертности и частоты осложнений (включая хроническую болезнь почек, инсульт и ишемическую болезнь сердца) по сравнению с текущим подходом к терапии, с более значимым снижением всех исходов по сравнению с терапией одним препаратом с титрованием дозы и последовательным добавлением других препаратов и нефиксированной комбинированной терапией.
- Комбинированная терапия, вероятно, снизит бремя АГ по сравнению с традиционными вариантами лечения в России, при этом повышение приверженности терапии является ключевым фактором благоприятного прогноза.

Key messages

What is already known about the subject?

- The clinical and economic burden of hypertension, the leading preventable risk factor for cardiovascular disease and associated mortality, is high in Russia, and its control remains insufficient despite numerous attempts to raise awareness of the condition and efforts to improve treatment adherence.

What might this study add?

- Ten-year projections indicated that single-pill combination therapy would be associated with reductions in mortality and incidence of complications (including chronic kidney disease, stroke and ischemic heart disease) versus current treatment practices, with greater reductions in all outcomes versus single drug with dosage titration first, then sequential addition of other agents and free choice combination with multiple pills.
- Combination therapies (including single-pill and free choice) appear likely to reduce the burden of hypertension compared with conventional treatment options in Russia, with improved adherence a key driver of outcomes.

Introduction

Hypertension (elevated blood pressure) is the leading preventable risk factor for cardiovascular disease (CVD) and associated mortality, with more than 1 billion people living with the condition worldwide[1] [1]. Recent studies have indicated that Russia and other Eastern European countries are responsible for a large proportion of the global burden of hypertension, and that its control remains insufficient despite numerous attempts to raise awareness of the condition [2, 3]. Indeed, a 2017 evaluation of four regions in Russia (Krasnodar, Omsk and Ryazan, and the Republic of Karelia) estimated that the age-standardized prevalence of hypertension to be 44%, with 33% of patients living with blood pressure

[1] World Health Organization. Hypertension Fact Sheet, September 13, 2019. Available at: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension. Accessed on March 20, 2020.

values ⩾140/90 mm Hg [2]. Moreover, only 50% of patients who were prescribed antihypertensive therapy were estimated to be achieving effective treatment [2]. Further published data has indicated that the probabilities of being hypertensive, being hypertensive and receiving treatment, and being hypertensive and having controlled blood pressure are low in in Russia [4-6]. The economic burden associated with hypertension is also substantial, accounting for 1% of Russian gross domestic product (GDP) in 2016, higher than any other major chronic non-communicable disease [7, 8].

Overcoming the burden of hypertension is limited by inefficiencies in management of the condition. Inefficiencies can manifest in the identification of underlying causes and risk factors, lifestyle modification, and prescription of appropriate multimodal therapy, with a majority (70%) of hypertensive individuals requiring at least two antihypertensive agents to achieve target blood levels [9, 10]. Indeed, a 2017 regional study in Russia indicated that improved diagnosis and control of hypertension can lead to marked improvements in blood pressure control rate, reductions in the percentage of patients with a systolic blood pressure (SBP) ⩾180 mm Hg, and reductions in stroke incidence rate [3]. However, combination therapy increases the burden of self-administration on antihypertensive individuals, which has been associated with reduced adherence and, consequently, reduced blood pressure control [9]. Indeed, data from four Russian regions have indicated that only 25% of patients achieve blood pressure control [2]. Moreover, a review of studies evaluating antihypertensive treatment in Russia found that adherence varied from 11-44% (when measured using the Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-4)) [11]. Improving adherence to antihypertensive agents and, consequently, blood pressure control, could therefore elucidate substantial clinical benefits for individuals with hypertension in Russia [1].

Recommendations for the treatment of hypertension in Russia follow the recent guidance published by the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) [12]. These guidelines recommended initiation of an antihypertensive treatment with a two-drug combination, preferably in a single pill combination (SPC), with exceptions in frail, older patients and those with grade 1 hypertension (e.g., SBP <150 mm Hg) [11]. This is in contrast to traditional treatment strategies recommended in previous guidelines, such as single drug with dosage titration first, then sequential addition of other agents (start low and go slow (SLGS)), which was recommended in its "stepped care" variant by JNC-1 in 1977 and the first ESC/ESH guidelines in 2003; and free choice combination with multiple pills (FCC), which was previously specified as an intensification treatment option but has now been indicated as an essential option when SPC therapy is not available by the International Society of Hypertension (ISH) [13-15]. Moreover, the updated guidance placed strong emphasis on the importance of evaluating treatment adherence as a major cause of poor blood pressure control.

In the absence of data from long-term clinical trials, which can be difficult to perform due to financial, practical and ethical concerns, modeling studies can help to inform decision making around hypertensive treatment strategies by projecting the impacts of different therapies on blood pressure and the incidence of associated clinical events. Previous modeling studies have evaluated the long-term clinical outcomes associated with the management of hypertension, including an analysis projecting outcomes for different therapies in five countries (Italy, China, South Korea, Mexico and Russia) and a study investigating the effects of different treatment programs on cardiovascular outcomes in Russia [16, 17]. However, the present paper aimed to focus on bespoke, 10-year projections for the Russian setting, alongside additional and complementary data, to better emphasize the findings of the analysis and provide pertinent information for physicians and healthcare payers in the country. The aim of this specific analysis was therefore to model and estimate the long-term clinical outcomes associated with different treatment pathways for hypertension in the Russian setting, with a particular focus on the effects of adherence with SPC versus multiple pill combinations.

Material and methods

Modeling approach

The long-term effects of antihypertensive agents can be difficult to evaluate in real-world practice or clinical trials. A 10-year study enrolling thousands of people with hypertension is associated with substantial practical and financial challenges, as well as ethical implications of continuing use of regimens associated with poor adherence and, consequently, poor outcomes. In absence of long-term clinical trial data or real-world evidence assessing different antihypertensive agents, a microsimulation modeling approach was deemed the best way of evaluating the long-term effects of antihypertensive agents over 10 years. Computer simulation modeling can be a valuable tool for projecting health and economic outcomes for populations receiving different interventions, particularly when informed by the best available data.

The microsimulation approach has been previously utilized to estimate the long-term clinical outcomes of antihypertensive pathways in five different countries [15]. A microsimulation model was specifically developed by the Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) to leverage population health data generated from the Global Burden of Disease, Risk Factors, and Injuries (GBD) study, to project outcomes related to health intervention scenarios and provide decision-makers with guidance on how to optimize healthcare in the Russian setting[2]. For each simulation,

[2] Institute for Health Metrics and Evaluation Global Burden of Disease (GBD) 2017. Available at: http://www.healthdata.org/gbd/gbd-2017-resources. Accessed on March 20, 2020.

Table 1

Summary of antihypertensive treatment scenarios used in the modeling analysis

Regimen	Description	Applied adherence rate		
		Age <45 years	Age 45-60 years	Age >60 years
CTP	• Medications currently in use and the likelihood of use for each, based on data from country-specific literature	0.136	0.326	0.516
SLGS	• Patients are initiated on a single antihypertensive drug, first with dosage titration and then with sequential addition of other agents (up to four drugs in total) to achieve target SBP • For initiation and sequential addition of new agents, drug classes were selected at random from ACE-inhibitors, ARBs, CCBs, beta-blockers and diuretics, and weighted to reflect country-specific usage patterns	0.136	0.326	0.516
FCC	Combination therapy is prescribed as follows: • Initiation is at a half-standard dose of both medications in the combination, ramping-up to a standard and then double dose until SBP is controlled • If SBP is still not controlled at a double dose combination, then a third medication is added at the same half, full, then double dose ramp-up schedule	0.136	0.326	0.516
SPC	• SPC is identical to the FCC scenario except that dual and triple combination therapies are prescribed in the form of a single pill instead of FCC of multiple drugs (with the corresponding improvement in adherence associated with a single pill regimen)	0.359	0.500	0.641

Note: Control, or the target SBP, in the scenario is <140 mm Hg for all patients in the simulation, ACE-inhibitors — angiotensin converting enzyme inhibitors, ARBs — angiotensin receptor blockers, CCBs — calcium channel blockers, CTP — current treatment practices, FCC — free choice combination with multiple pills, SBP — systolic blood pressure, SLGS — start low and go slow, SPC — single pill combination therapy.

the model was used to generate a population of simulated individuals based on age, gender and health characteristics (SBP, history of ischemic heart disease (IHD), intracerebral or subarachnoid hemorrhage (stroke), chronic kidney disease (CKD) and disability) from Russia-specific data from the GBD 2017. In the model, simulants were exposed to a risk of background mortality, and could transition between health states in the model based on probabilities of developing complications associated with each simulated patient's risk factor profile. Transition probabilities for the model (based on rates of IHD incidence and excess mortality, CKD incidence and excess mortality, stroke incidence and excess mortality, and background mortality) were also derived from the GBD 2017. Simulants included non-hypertensive individuals, hypertensive but controlled individuals, and hypertensive not-controlled individuals, with hypertension defined as SBP >140 mm Hg in untreated individuals. Simulations were designed to evaluate patient-level clinical outcomes for individuals aged ⩾40 years over 10 years (run in 28-day time steps) according to four different treatment pathways (see *Modeled interventions*). A 10-year time horizon was used to demonstrate sufficient differences in mortality, cardiovascular and renal outcomes between treatment pathways.

Input data

Clinical input data were primarily based on data from the GBD 2017, for which the analytic process has been previously described [18-20]. Utilized data included age and gender distributions, mortality rates, health status, SBP, rates of stroke, IHD, CKD and associated mortality, treatment attributes and healthcare services utilization rates. Transition probabilities between states in the model were also derived from the GBD 2017. Adherence was defined in terms of the percentage of patients who took medication for hypertension on ⩾80% of the days they were prescribed, with different adherence rates for each treatment pathway based on published data (Table 1) [4, 10, 21]. Adherence values were included as annual probabilities, where zero would be complete non-adherence and 1 would be perfect adherence in the population each year.

Modeled interventions

Modeled treatments for simulated individuals were designed to capture a range of interventions, comprising both single and multiple drug combinations. Captured medication classes included angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE-inhibitors), angiotensin receptor blockers (ARBs), calcium channel blockers (CCBs), beta-blockers and diuretics.

Four different treatment pathways were modeled: current treatment practices (CTP) based on treatment pattern data from the GBD 2017, single drug with dosage titration first then sequential addition of other agents (start low and go slow, SLGS), free choice combination with multiple pills (FCC) and combination therapy in the form of a single pill (SPC). The four pathways are described in detail in Table 1.

Model outputs

Included clinical outcomes captured mean SBP of the treated population, percentage of patients with controlled blood pressure, percentage of patients who were adherent over the treatment period, all-cause mortality, and clinical events, which encompassed stroke events (ischemic stroke, intracerebral hemorrhage, subarachnoid hemorrhage), IHD events (acute myocardial infarction, angina and heart failure), and CKD. Clinical events also comprised stroke-, IHD- and CKD-related mortality. Clinical outcomes were used to estimate disability-adjusted life years (DALYs), a measure of overall disease burden, expressed as the number of years lost due to ill-health, disability or early death[3].

Compliance with ethics guidelines. This article is based on previously conducted studies and does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors.

[3] World Health Organization: Health statistics and information systems. Available at: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/metrics_daly/en/. Accessed on April 9, 2020.

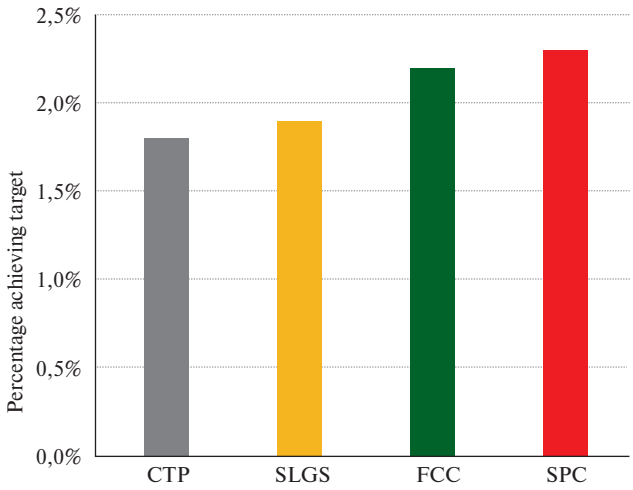


Figure 1 Percentage of simulated individuals at population level (including both hypertensive and non-hypertensive individuals) initiating treatment and achieving blood pressure control (SBP <140 mm Hg) over 10 years.

Note: CTP — current treatment practices, FCC — free choice combination with multiple pills, SBP — systolic blood pressure, SLGS — start low and go slow, SPC — single pill combination therapy.

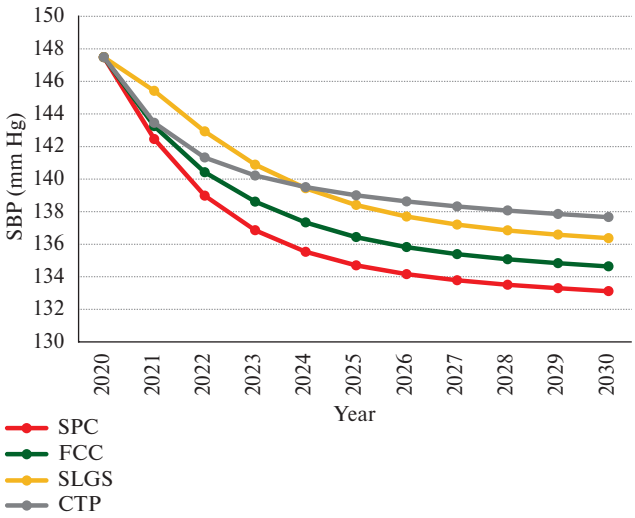


Figure 2 Average SBP in treated individuals over the course of the 10-year analysis.

Note: CTP — current treatment practices, FCC — free choice combination with multiple pills, SBP — systolic blood pressure, SLGS — start low and go slow, SPC — single pill combination therapy. It is important to note that, as the simulation begins, new simulants who had high blood pressure but were not yet on treatment are added to the pool of people on treatment. The addition of simulants with uncontrolled blood pressure slows the reduction in average SBP plotted here, especially initially.

Results

SPC, FCC and SLGS were all projected to improve health outcomes compared with CTP over 10 years, with SPC therapy demonstrating the largest clinical benefits due to the greatest number of simulated individuals achieving blood pressure control (Figure 1). At population level, the average number of days taken to achieve blood pressure control after initiating treatment was also lowest with SPC, with patients achieving control after 827 days. Patients receiving CTP took an average of 833 days to achieve control, while patients receiving FCC and SLGS took an average of 856 and 1,031 days, respectively. Average SBP was lowest with SPC over the duration of the analysis, followed by FCC (Figure 2). CTP was associated with the highest average SBP after 10 years, but lower than SLGS for the first 4 years of the analysis (Figure 2). Reductions in SBP and time to achieve control with all treatment pathways, particularly initially, were mitigated by the addition of newly diagnosed but not yet treated simulated hypertensive individuals throughout the analysis.

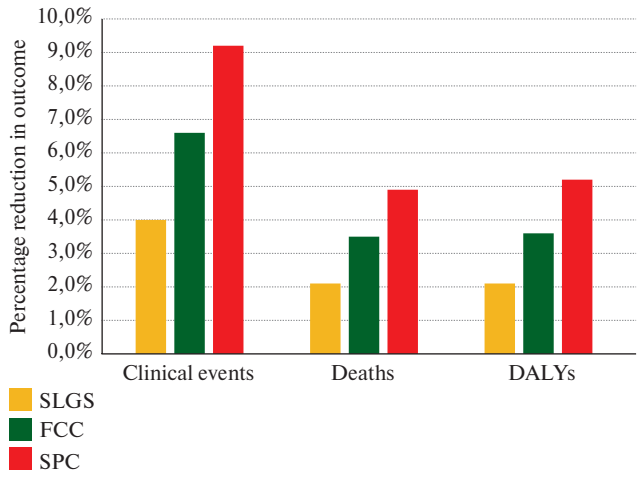


Figure 3 Percentage reductions in clinical events, deaths and DALYs with different treatments relative to current treatment practices.

Note: DALYs — disability-adjusted life years, FCC — free choice combination with multiple pills, SLGS — start low and go slow, SPC — single pill combination therapy. Clinical events captured stroke events (ischemic stroke, intracerebral hemorrhage, subarachnoid hemorrhage) and associated mortality, ischemic heart disease events (acute myocardial infarction, angina and heart failure) and associated mortality, and chronic kidney disease and associated mortality.

Reductions in SBP led to reductions in clinical events in all pathways. The percentage of individuals experiencing a clinical event (stroke, IHD or CKD) was lowest with SPC (10.4%), followed by FCC (10.7%), SLGS (11.0%) and CTP (11.4%). SPC, FCC and SLGS were associated with reductions in the incidence of clinical events of 227, 164 and 99 events per 100,000 person-years, respectively, versus CTP. SPC, FCC and SLGS were therefore associated with reductions in the incidence of clinical events of 9.2%, 6.6% and 4.0%, respectively, versus CTP (Figure 3).

Mortality was also influenced by reductions in SBP and the incidence of clinical events. Mortality associated with clinical events was substantially reduced with SPC therapy, with 62 deaths averted per 100,000 person-years versus CTP. FCC and SLGS were also associated with reduced mortality, with 45 and 26 deaths averted per 100,000 person-years, respectively, versus CTP. Mortality was therefore projected to be 4.9%, 3.5% and 2.1% lower with SPC, FCC and SLGS, respectively, versus CTP (Figure 3).

Combining the incidence of clinical events and early mortality showed that SPC was associated with 1,193 DALYs averted per 100,000 person-years versus CTP. FCC and SLGS were associated with 834 and 476 DALYs averted per 100,000 person-years, respectively, versus CTP. Projected DALYs were therefore estimated to be 5.2%, 3.6% and 2.1% lower with SPC, FCC and SLGS, respectively, versus CTP (Figure 3). Consistently improved outcomes with SPC were due to the improved adherence, and consequent improved blood pressure, versus FCC, SLGS and CTP.

Discussion

Based on long-term projections, SPC therapies are likely to improve clinical outcomes for people with hypertension versus CTP in Russia. SPC, FCC, and even SLGS regimens that are no longer recommended by current guidelines, are likely to improve blood pressure control versus CTP and thereby reduce the risk of adverse clinical events and associated DALYs and mortality. The high number of days to achieve blood pressure control following treatment initiation was due to new untreated patients continually entering the model over the course of the analysis — but this outcome was still lowest with SPC therapy.

Hypertension in Russia is responsible for a substantial proportion of the global clinical burden, with an estimated age-standardized prevalence of 44% and 33% of individuals living with blood pressure values ⩾140/90 mm Hg [2]. However, with only 50% of patients who are prescribed antihypertensive therapy estimated to be achieving effective treatment, and only 25% of patients achieving blood pressure control, there is significant scope for improving health outcomes for hypertensive individuals in Russia [2]. The present analysis has shown that SPC and FCC were associated with the greatest improvements in SBP, with improved adherence a key driver of the projected clinical benefits, and a differentiating factor versus FCC. Adherence was highlighted as having a large scope for improvement in a recent Russian study that found adherence varied between 11-44% on the MMAS-4 scale, a widely used, generic, medication-taking behavior scale originally developed for individuals with hypertension [10, 22]. With combination therapy often required in hypertensive individuals, and the benefits associated with blood pressure control, the present analysis has shown that therapies that can reduce the burden on patients by combining efficacious compounds in the form of a single pill (thereby improving adherence) can have a marked impact on blood pressure control, incidence of complications and associated DALYs [3, 8, 9]. Use of SPC therapies could therefore decrease non-adherence and elucidate substantial clinical benefits for individuals with hypertension in Russia [1].

That acknowledged, improvements in adherence are possible beyond use of SPC that would further benefit populations with hypertension in Russia, and this unmet need should be the focus of future research in the country. Indeed, a 2020 systematic review of Russian studies indicated that the most effective ways to improve adherence are patient education and the use of medications in fixed combinations [22]. A recent population-based study in Russia also found that a high prevalence of untreated hypertension, particularly in men [23]. Moreover, a large proportion of untreated, hypertensive individuals were unaware of their condition. Recommended initiatives from this study included an annual general health check for individuals aged ⩾40 years and extending healthcare professional hours to allow increased contact time with patients, as well as indicating that more effective strategies could be employed to better detect hypertensive individuals and improve adherence to antihypertensive therapies [24]. While developments in healthcare accessibility could help to improve diagnosis, SPC treatments could offer solutions to individuals with uncontrolled blood pressure due to adherence-related issues, and future studies should evaluate the impact of increased prescription of these medications to hypertensive populations in Russia.

Current treatment guidelines with Russia follow recommendations published by the ESC/ESH in 2018, which indicate SPC therapy as an essential therapy in non-frail and non-elderly individuals [11]. The present analysis has indicated that wider provision of SPC therapy would greatly improve health outcomes for people with hypertension in Russia. Even wider use of more traditional treatment strategies, such as SLGS or FCC, was shown to substantially improve health outcomes. These findings demonstrate the importance of appropriate prescription of medications and implementing methods to regularly evaluate and maintain adherence levels, as indicated in the ESC/ESH guidelines and shown by both the results of the present analysis and numerous published studies [3, 8, 9, 11].

DALYs are a measure of overall disease burden, expressed as the number of years lost due to ill-health, disability or early death, and are a way of combining morbidity and mortality into a single outcome measure. For example, a person with a BMI <25 kg/m^2 has 1.04 fewer DALYs than a person with a BMI >30 kg/m^2, or a person receiving a kidney transplant is associated with 1.4 fewer DALYs compared with chronic dialysis [25, 26]. Use of DALYs puts the findings of the present study into context and allows comparison across disease areas, demonstrating the magnitude of the clinical benefits associated with SPC therapy.

A previous publication has evaluated the long-term outcomes associated with different treatment strategies for hypertension in five countries, including Russia [15]. The present study aims to build on that analysis by illustrating and discussing outcomes specifically for the Russian setting, and to provide pertinent information for physicians, patients, and healthcare payers in the

country, with novel data in the present analysis capturing the time to achieving blood pressure control and average SBP levels over time with the four evaluated treatment strategies. Discussing these results specifically for Russia, particularly given the large prevalence of hypertension and the unmet treatment need in the country, provides a better background for contextualizing outcomes in terms of the improvements available to the hypertensive population in the Russian setting.

A limitation of the study was that the GBD 2017, as well as additional searches in the published literature, did not elucidate data relating to dosing for the CTP scenario, or precise adherence data for the different treatment regimens. Adherence in the analysis was also modeled as a binary outcome, which may not reflect clinical practice where patients can have varying levels of adherence. However, data limitations are often inherent in all modeling analyses, and in absence of long-term clinical trial data (which are often highly costly and associated with substantial ethical dilemmas such as non-intensification of poorly controlled individuals), modeling studies arguably represent the best basis for decision making by healthcare payers and professionals.

Conclusion

Based on long-term projections, the present analysis indicates that combination therapies (including SPC and FCC) are likely to reduce the burden of hypertension compared with conventional treatment options in Russia. Improved adherence was the key driver of benefits, with SPC therapies associated with the greatest overall benefits in terms of improving SBP and reducing clinical events, DALYs and mortality compared with other treatment pathways.

Acknowledgements. Data extraction and the modeling analysis was performed by the institute for health metrics and evaluation at the University of Washington and supported by funding from Sanofi. Medical writing support was provided by William Valentine and Samuel Malkin at Ossian health economics and communications GMBH (Basel, Switzerland), supported by funding from Sanofi.

The authors would like to thank Daniela Deroche-Chidebi at Sanofi for her support throughout the project.

Relationships and Activities: none.

Литература/References

1. Stanaway JD, Afshin A, Gakidou E, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2018;392:1923-94. doi:10.1016/S0140-6736(18)32225-6. Erratum in: Lancet. 2019;393(10167):132. Erratum in: Lancet. 2019;393(10190):e44.
2. Ionov MV, Zvartau NE, Konradi AO. Status of hypertension in Russia and Eastern Europe. eJ Cardiol Pract. 2019;17(24).
3. Balanova YA, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSERF-2 Study). Ration Pharmacother Cardiol. 2019;15(4):450-66. (In Russ.) Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Имаева А. Э. и др. Распространенность артериальной гипертонии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(4):450-66. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466.
4. Mozheyko M, Eregin S, Danilenko N, et al. Hypertension in Russia: Changes Observed After 4 Years of a Comprehensive Health System Improvement Program in the Yaroslavl Region. Clin Hypertens (Greenwich). 2017;19(2):198-204. doi:10.1111/jch.12885.
5. Cybulsky M, Cook S, Kontsevaya AV, et al. Pharmacological treatment of hypertension and hyperlipidemia in Izhevsk, Russia. BMC Cardiovasc Disord. 2016;16:122. doi:10.1186/s12872-016-0300-9.
6. Oshchepkova EV, Lazareva NV, Kantorova AU, Chazova IE. Treatment of patients with arterial hypertension in primary health care (according to the Russian Arterial Hypertension Register). J Hypertens. 2017;35:e214.
7. Gheorghe A, Griffiths U, Murphy A, Legido-Quigley H, Lamptey P, Perel P. The economic burden of cardiovascular disease and hypertension in low- and middle-income countries: a systematic review. BMC Public Health. 2018;18(1):975. doi:10.1186/s12889-018-5806-x.
8. Kontsevaya AV, Mukaneeva DK, Myrzamatova AO, et al. Economic damage of risk factors associated with morbidity and mortality from major chronic non-communicable diseases in Russia in 2016. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(1):48-55. (In Russ.) Концевая А. В., Муканеева Д. К., Мырзаматова А. О. и др. Экономический ущерб факторов риска, обусловленный их вкладом в заболеваемость и смертность от основных хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации в 2016 году. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(1):48-55. doi:10.15829/1728-8800-2020-1-2396.
9. Kulenthiran S, Ewen S, Böhm M, Mahfoud F. Hypertension up to date: SPRINT to SPYRAL. Clin Res Cardiol. 2017;106(7):475-84. doi:10.1007/s00392-017-1095-0.
10. Guerrero-García C, Rubio-Guerra AF. Combination therapy in the treatment of hypertension. Drugs Context. 2018;7:212531. doi:10.7573/dic.212531.
11. Bochkareva EV, Butina EK, Kim IV, et al. Adherence to antihypertensive medication in Russia: a scoping review of studies on levels, determinants and intervention strategies published between 2000 and 2017. Arch Public Health. 2019;77(1):43. doi:10.1186/s13690-019-0366-9.
12. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339. Erratum in: Eur Heart J. 2019;40(5):475.
13. Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: a cooperative study. JAMA. 1977;237(3):255-61.
14. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of

Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens. 2003; 21(6):1011-53. doi:10.1097/00004872-200306000-00001. Erratum in: J Hypertens. 2003;21(11):2203-4. Erratum in: J Hypertens. 2004;22(2):435.

15. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. J Hypertens. 2020;38(6):982-1004. doi:10.1097/HJH.0000000000002453.
16. Borghi C, Wang J, Rodionov AV, et al. Projecting the long-term benefits of single pill combination therapy for patients with hypertension in five countries. Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prevent. 2021;10:200102. doi:10.1016/j.ijcrp.2021.200102.
17. Shum K, Alperin P, Shalnova S, et al. Simulating the impact of improved cardiovascular risk interventions on clinical and economic outcomes in Russia. PLoS One. 2014;9(8):e103280. doi:10.1371/journal.pone.0103280.
18. Dicker D, Nguyen G, Abate D, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality and life expectancy, 1950–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. The Lancet. 2018;392:1684-735. doi:10.1016/S0140-6736(18)31891-9. Erratum in: Lancet. 2019;393(10190):e44.
19. Roth GA, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. The Lancet. 2018;392:1736-88. doi:10.1016/S0140-6736(18)32203-7. Erratum in: Lancet. 2019;393(10190):e44. Erratum in: Lancet. 2018;392(10160):2170.
20. James SL, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. The Lancet. 2018;392:1789-858. doi:10.1016/S0140-6736(18)32279-7. Erratum in: Lancet. 2019;393(10190):e44.
21. Kontsevaya A, Romanenko T, Vygodin V, Fitilev SB. Evaluation of the regularity of antihypertensive drugs usage as a component of treatment adherence in outpatients of a specialized cardiology center. Ration Pharmacother Cardiol. 2015;11(3):238-46. (In Russ.) Концевая А. В., Романенко Т. С., Выгодин В. А., Фитилев С. Б. Анализ регулярности приема антигипертензивной терапии как компонента приверженности лечению у амбулаторных пациентов специализированного кардиологического учреждения. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(3):238-46. doi:10.20996/1819-6446-2015-11-3-238-246.
22. Bochkareva EV, Butina EK, Kim IV, et al. Adherence to Antihypertensive Therapy: A Systematic Review of Russian Prospective Studies from 2000 to 2019. Ration Pharmacother Cardiol. 2020;16(5):770-9. (In Russ.) Бочкарева Е. В., Бутина Е. К., Ким И. В. и др. Приверженность к антигипертензивной терапии: систематический обзор российских проспективных исследований с 2000 по 2019 гг. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020;16(5):770-9. doi:10.20996/1819-6446-2020-10-20.
23. Petersen J, Kontsevaya A, McKee M, et al. Untreated hypertension in Russian 35-69 year olds — a cross-sectional study. PLoS One. 2020;15(5):e0233801. doi:10.1371/journal.pone.0233801.
24. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. Med Care. 1986;24(1):67-74. doi:10.1097/00005650-198601000-00007.
25. May AM, Struijk EA, Fransen HP, et al. The impact of a healthy lifestyle on Disability-Adjusted Life Years: a prospective cohort study. BMC Med. 2015;13:39. doi:10.1186/s12916-015-0287-6.
26. Yaghoubi Fard S, Goudarzi R, Etminan A, et al. Cost-effectiveness analysis of dialysis and kidney transplant in patients with renal impairment using disability adjusted life years in Iran. Med J Islam Repub Iran. 2016;30:390.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(3):3896.
doi: 10.15829/1728-8800-2024-3896
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

Прогнозирование госпитальной летальности у больных в возрасте 75 лет и старше с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST с помощью логистической регрессии и построения дерева классификации

Переверзева К.Г., Якушин С.С.

ФГБОУ ВО "Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова" Минздрава России. Рязань, Россия

Цель. Изучить факторы риска госпитальной летальности у больных острым инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ИМпST) электрокардиограммы в возрасте ⩾75 лет.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ данных историй болезни 174 последовательно включенных пациентов в возрасте ⩾75 лет, госпитализированных в областной клинический кардиологический диспансер в связи с ИМпST электрокардиограммы в 2020-2021гг. Было включено 52 (29,9%) мужчины. Медиана возраста для всех пациентов — 81 [79; 85] год.

Результаты. Госпитальная летальность составила 24,1%. На основании построения бинарной логистической регрессии выявлено, что факторами, увеличивающими вероятность смерти в стационаре, являлись: кардиогенный шок (КШ) — отношение шансов (Odds Ratio, OR) 39,04; 95% доверительный интервал (ДИ): 8,87-171,74 (p<0,001); желудочковая тахикардия (ЖТ) — OR=60,52; 95% ДИ: 5,21-703,45 (p=0,001); уровень лейкоцитов — на каждое повышение на 1×10^9/л — OR=1,15; 95% ДИ: 1,05-1,26 (p=0,002); уменьшающим — хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в анамнезе — OR=0,04; 95% ДИ: 0,009-0,21 (p<0,001). При анализе дерева классификации установлено, что 100% летальность прогнозировалась у пациентов с КШ при отсутствии сахарного диабета (СД) и ИМ в анамнезе и у пациентов с отеком легких при отсутствии КШ, ЖТ и ХСН в анамнезе. Летальность 83,3% прогнозировалась у пациентов без КШ и без ЖТ при наличии ХСН в анамнезе, уровне лейкоцитов ⩾$14,5\times10^9$/л и индексе массы тела ⩽23,7 кг/м^2. 75,0% летальность ожидалась у пациентов без КШ, но с наличием ЖТ, а также у пациентов с КШ без СД и при наличии ИМ в анамнезе. У пациентов с КШ и СД прогнозируемая летальность составляла 50,0%.

Заключение. Наиболее сильными факторами, ассоциированными с риском смерти в стационаре, были КШ, ЖТ и высокий уровень лейкоцитов. Позитивное влияние на прогноз имеющихся ранее заболеваний, в частности ХСН, по-видимому, связано с протективным действием ранее принимаемой терапии. Данное предположение нуждается в подтверждении на основании проспективных исследований.

Ключевые слова: прогноз, инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, кардиогенный шок, желудочковая тахикардия, сахарный диабет, лейкоциты, хроническая сердечная недостаточность.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 14/12-2023
Рецензия получена 11/01-2024
Принята к публикации 12/01-2024

CC BY 4.0

Для цитирования: Переверзева К.Г., Якушин С.С. Прогнозирование госпитальной летальности у больных в возрасте 75 лет и старше с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST с помощью логистической регрессии и построения дерева классификации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2024;23(3):3896. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3896. EDN PEPFRL

Prediction of in-hospital mortality in patients aged 75 years and older with acute ST-segment elevation myocardial infarction using logistic regression and classification tree

Pereverzeva K.G., Yakushin S.S.
I.P. Pavlov Ryazan State Medical University. Ryazan, Russia

Aim. To study risk factors for in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction (MI) with ST-segment elevation (STEMI) aged ⩾75 years.

Material and methods. This retrospective analysis analyzed medical records of 174 patients aged ⩾75 years hospitalized at the regional cardiology clinic due to STEMI in 2020-2021. There were 52 (29,9%) men. The median age for all patients was 81 [79; 85] year.

Results. Inhospital mortality was 24,1%. Binary logistic regression revealed the following factors increasing the risk of inhospital mortality: cardiogenic shock (CS) — odds ratio (OR) 39,04; 95% confidence interval (CI): 8,87-171,74 (p<0,001); ventricular tachycardia (VT) — OR=60,52; 95% CI: 5,21-703,45 (p=0,001); white blood cell (WBC) count — for each increase by 1×10^9/l — OR=1,15; 95% CI: 1,05-1,26 (p=0,002). At the same time, history of heart failure (CHF) reduced the

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

[Переверзева К.Г.* — д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, ORCID: 0000-0001-6141-8994, Якушин С.С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, ORCID: 0000-0002-1394-3791].

death risk (OR=0,04; 95% CI: 0,009-0,21 (p<0,001)). Classification tree found that 100% mortality was predicted in patients with CS and without diabetes and a history of MI and in patients with pulmonary edema and without CS, VT and HF. Mortality of 83,3% was predicted in patients without CS and without VT with a history of HF, WBC count ⩾14,5×10^9/L and body mass index ⩽23,7 kg/m^2. In addition, mortality of 75,0% was predicted in patients without CS, but with VT, as well as in patients with CS without diabetes and with a history of MI. In patients with CS and diabetes, the predicted mortality rate was 50,0%.

Conclusion. The strongest factors associated with the risk of inhospital death were CS, VT, and high WBC count. The positive effect on the prognosis of pre-existing diseases, in particular HF, is apparently associated with the protective effect of previously taken therapy. This assumption needs to be confirmed based on prospective studies.

Keywords: prognosis, ST-segment elevation myocardial infarction, cardiogenic shock, ventricular tachycardia, diabetes mellitus, leukocytes, chronic heart failure.

Relationships and Activities: none.

Pereverzeva K. G.* ORCID: 0000-0001-6141-8994, Yakushin S. S. ORCID: 0000-0002-1394-3791.

*Corresponding author:
pereverzevakg@gmail.com

Received: 14/12-2023
Revision Received: 11/01-2024
Accepted: 12/01-2024

For citation: Pereverzeva K. G., Yakushin S. S. Prediction of in-hospital mortality in patients aged 75 years and older with acute ST-segment elevation myocardial infarction using logistic regression and classification tree. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(3):3896. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3896. EDN PEPFRL

ДИ — доверительный интервал, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИМ — инфаркт миокарда, ИМпST — ИМ с подъемом сегмента ST, ИМТ — индекс массы тела, КШ — кардиогенный шок, ПБПНПГ — полная блокада правой ножки пучка Гиса, СД — сахарный диабет, ТЛТ — тромболитическая терапия, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиограмма, CHAID — Chi Squared Automatic Interaction Detection, L — лейкоцит, OR — Odds Ratio (отношение шансов).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- У пациентов пожилого и старческого возраста госпитальная летальность от инфаркта миокарда сохраняется на высоком уровне.

Что добавляют результаты исследования?

- Разработано дерево классификации прогнозирования смерти в стационаре пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы.
- Установлено, что факторами, увеличивающими госпитальную летальность, являются кардиогенный шок, желудочковая тахикардия, высокий уровень лейкоцитов.
- Выявлено позитивное влияние на прогноз имеющихся ранее заболеваний, в частности хронической сердечной недостаточности, что, по-видимому, связано с протективным действием ранее принимаемой терапии.

Key messages

What is already known about the subject?

- In elderly and senile patients, inhospital mortality due to myocardial infarction remains at a high level.

What might this study add?

- A classification tree has been developed for predicting inhospital mortality for patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction.
- The factors that increase inhospital mortality are cardiogenic shock, ventricular tachycardia, and high white blood cell count.
- A positive effect on the prognosis of pre-existing diseases, in particular heart failure, was revealed, which is apparently associated with the protective effect of previous therapy.

Введение

Совершенствование организации медицинской помощи пациентам с инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ИМпST) электрокардиограммы (ЭКГ), широкое внедрение современных методов реваскуляризации миокарда привели к значительному снижению смертности в данной группе пациентов [1, 2]. В настоящее время госпитальная летальность пациентов с ИМпST ЭКГ в странах Европы составляет 6-14% [3, 4], в РФ — 10,7-13,5% [5, 6]. Вместе с тем среди пациентов пожилого и старческого возраста госпитальная летальность от ИМ без разделения на ИМпST ЭКГ и ИМ без подъема сегмента ST ЭКГ остается высокой и составляет 27,8% [7], а для долгожителей, из которых в цитируемой работе 42,7% пациенты с ИМпST ЭКГ, — 40,2% [8].

Возможными причинами высокой летальности пациентов в возрасте ⩾75 лет являются отягощенный сердечно-сосудистый анамнез, высокая распространенность коморбидной патологии, которые затрудняют диагностику и лечение текущего ИМ [7], наличие старческой астении, неоправданный отказ от проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и другие.

В связи с этим актуальным является определение факторов риска развития неблагоприятного исхода у больных ИМпST ЭКГ в возрасте ⩾75 лет и поиск методов их коррекции, которые смогли бы повысить выживаемость в этой группе пациентов.

Цель исследования — изучить факторы риска госпитальной летальности у больных ИМпST ЭКГ в возрасте ⩾75 лет.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ данных историй болезни 174 последовательно включенных пациентов в возрасте ⩾75 лет, госпитализированных в областной клинический кардиологический диспансер в связи с ИМпST ЭКГ в 2020-2021гг. Было включено 52 (29,9%) мужчины. Медиана возраста для всех пациентов составила 81 [79; 85] год. Критериев исключения в данном исследовании не предусмотрено. Исследование одобрено локальным этическим комитетом вуза 06.12.2021г, протокол № 6. Отдельная форма информированного согласия для участия в исследовании не подписывалась. Считалось достаточным подписания формы информированного согласия на обследование и лечение в условиях клинического лечебно-профилактического учреждения.

Среди больных было выделено 2 группы пациентов, первую из которых составили 42 (24,1%) пациента, умерших в период госпитализации в стационаре, вторую — 132 (75,9%) выживших пациента. Медиана времени наступления летального исхода составила 1 [0; 2] день. Ввиду того, что 19 (45,2%) из 42 умерших пациентов скончались в первые сутки (часы) госпитализации, у значительного числа умерших пациентов отсутствует ряд показателей общего и биохимического анализов крови, результаты ультразвукового исследования сердца и другие анализируемые показатели. В связи с этим показатели, частота определения которых в группе умерших составила <80%, в модели прогнозирования исхода не включались. Также в модели прогнозирования исхода не включалась частота назначения основных групп лекарственных препаратов, т.к. группы умерших и выживших пациентов статистически значимо различались по частоте назначения лекарственных препаратов, в связи с тем, что летальный исход в группе умерших наступал в первые сутки (часы) госпитализации до назначения пациенту лекарственной терапии в палате реанимации и интенсивной терапии.

Статистический анализ проводился с использованием программ StatTech v. 3.1.10 (разработчик — ООО "Статтех", Россия) и IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик — IBM Corporation, USA).

Соответствие нормальному распределению количественных показателей оценивалось с помощью критерия Шапиро-Уилка (при n<50) и критерия Колмогорова-Смирнова (при n⩾50).

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью среднего значения и стандартного отклонения в виде M±SD. Количественные признаки, имеющие распределение, отличное от нормального, описывались с помощью медианы и интерквартильного размаха в виде Me [Q25; Q75]. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение двух групп по количественному показателю в случае нормального и отличного от нормального распределения признака выполнялось с помощью t-критерия Уэлча и U-критерия Манна-Уитни, соответственно.

Сравнение ⩾2 групп по качественному признаку выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона (при n>10), точного критерия Фишера (при n⩽10).

Построение прогностической модели вероятности летального исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Для оценки значимости различных предикторов, влияющих на вероятность летального исхода за период госпитализации у пациентов с ИМпST ЭКГ, было разработано дерево классификации CHAID (Chi Squared Automatic Interaction Detection).

Различия считались значимыми при p<0,05.

Выбор двух методов статистического анализа обусловлен тем, что каждый из них имеет ряд преимуществ и ряд ограничений. Использование обоих методов в одной работе позволяет провести более качественный анализ. Построение дерева классификации или дерева решений [9] с помощью метода CHAID позволяет выявлять нелинейные взаимосвязи, сложные взаимодействия, осуществлять автоматический отбор предикторов, анализировать любые типы переменных, включать в анализ переменные с пропущенными значениями. Деревья классификации устойчивы к выбросам, получаемые данные — наглядны. Вместе с тем дерево классификации в отличие от регрессионного анализа не позволяет вывести простое общее прогнозное уравнения, выражающее модель [10]. Сущность всех методов построения деревьев классификации заключается в последовательном разделении всех единиц наблюдения на подгруппы [9]. В настоящей работе объединения данных прогнозных моделей не проводилось.

Результаты

Госпитальная летальность составила 24,1% (n=42). Медиана возраста выписанных пациентов — 80 [79; 84] лет, умерших — 82 [79; 86] года (p=0,288). Среди выписанных пациентов женщин было 90 (68,2%), среди умерших — 32 (76,2%) (p=0,323).

Основные клинико-анамнестические характеристики пациентов обеих групп представлены в таблице 1, из которой видно, что анализируемые группы различались только по частоте наличия диагноза "Хроническая сердечная недостаточность" (ХСН) в анамнезе за счет различий по частоте регистрации ХСН II А стадии: у выживших она встречалась в 77,3% случаев, у умерших — в 50,0% (p<0,001).

При анализе результатов лабораторно-инструментального обследования (таблица 2) было выявлено, что группы выживших и умерших пациентов различаются по уровню диастолического артериального давления, уровню лейкоцитов (L) крови и фракции выброса левого желудочка.

Группы умерших и выживших пациентов статистически значимо различались по числу баллов

Таблица 1

Основные клинико-анамнестические характеристики пациентов в группах выживших и умерших

Показатель	Выжившие (n=132)	Умершие (n=42)	p
ИМТ, кг/м^2, Me [Q25; Q75]	28,2 [24,9; 31,3]	26,0 [22,2; 31,0]	0,107
ИБС в анамнезе, n (%)	83 (62,9)	31 (73,8)	0,194
ИМ в анамнезе, n (%)	41 (31,1)	11 (26,2)	0,548
ЧКВ анамнезе, n (%)	13 (9,8)	1 (2,4)	0, 121
Гипертоническая болезнь, n (%)	123 (93,2)	40 (95,2)	1,0
ХСН в анамнезе, n (%)	127 (96,2)	27 (64,3)	<0,001
ХСН I стадии, n (%)	5 (3,8)	0 (0,0)	0,247
ХСН II А стадии, n (%)	102 (77,3)	21 (50,0)	<0,001
ХСН II Б стадии, n (%)	20 (15,2)	6 (14,3)	0,556
ХБП, n (%)	17 (12,9)	2 (4,8)	0,142
ХБП 2 стадии, n (%)	4 (3,0)	0 (0,0)	0,559
ХБП 3 А стадии, n (%)	5 (3,8)	0 (0,0)	0,247
ХБП 3 Б стадии, n (%)	2 (1,5)	1 (2,4)	0,459
ХБП 4 стадии, n (%)	5 (3,8)	1 (2,4)	0,696
ХБП 5 стадии, n (%)	1 (0,8)	0 (0,0)	0,816
СД, n (%)	40 (30,3)	10 (23,8)	0,418
ХОБЛ, n (%)	2 (1,5)	1 (2,4)	0,566
Бронхиальная астма, n (%)	5 (3,8)	0 (0,0)	0,388
Анемия в диагнозе, n (%)	17 (12,9)	4 (9,5)	0,561
Инсульт в анамнезе, n (%)	7 (16,7)	19 (14,4)	0,719
Онкозаболевание, n (%)	6 (4,5)	5 (11,9)	0,137
COVID-19 в текущую госпитализацию, n (%)	15 (11,4)	1 (2,4)	0,079
Q-ИМ, n (%)	105 (79,5)	29 (69,0)	0,159
не-Q-ИМ, n (%)	11 (8,3)	6 (14,3)	0,258
Иной ИМ (крупноочаговый, трансмуральный, повторный и т.д.), n (%)	16 (11,3)	7 (16,7%)	0,241
Локализация ИМ			
– неуточненный, n (%)	3 (2,3)	3 (7,1)	0,153
– передний, n (%)	40 (30,3)	6 (14,3)	0,029
– передне-распространенный, n (%)	23 (17,4)	15 (35,7)	0,013
– нижний, n (%)	63 (47,7)	16 (38,1)	0,275
– циркулярный, n (%)	3 (2,3)	2 (4,8)	0,349
Рецидив ИМ, n (%)	9 (6,8)	4 (9,5)	0,517
Тромбоз стента, n (%)	2 (1,5)	1 (2,4)	0,566
Тромбоаспирация, n (%)	5 (3,8)	1 (2,4)	1,000
Реканализация, n (%)	65 (51,6)	25 (59,5)	0,372
ТЛТ, n (%)	23 (17,4)	5 (11,9)	0,397
ЧКВ*, n (%)	92 (69,7)	26 (61,9)	0,346
ЧКВ или ТЛТ, n (%)	83 (62,9)	23 (54,8)	0,348
ЧКВ и ТЛТ, n (%)	16 (12,1)	4 (9,5)	0,443
Без реперфузии	33 (25,0)	15 (35,7)	0,176

Примечание: * — статистически значимых различий в частоте ЧКВ ствола левой коронарной артерии, передней межжелудочковой артерии, правой коронарной артерии, огибающей артерии, диагональной ветви, ветви тупого края и заднебоковой ветви получено не было. ИМТ — индекс массы тела, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, СД — сахарный диабет, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ТЛТ — тромболитическая терапия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, COVID-19 — COrona VIrus Disease 2019.

по шкале GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events): в группе выживших среднее значение баллов составило — 184±24, в группе умерших — 218±36 баллов (p<0,001).

Среди умерших пациентов наблюдалась бóльшая частота осложнений ИМ (таблица 3): острой сердечной недостаточности, желудочковой тахикардии (ЖТ), атриовентрикулярных блокад 2-3 ст., в т.ч. потребовавших временной электрокардиостимуляции, впервые возникшей фибрилляции предсердий, наджелудочковой тахикардии и наджелудочковой экстрасистолии.

Таблица 2

Результаты лабораторного и инструментального обследования пациентов в группах выживших и умерших

Показатель Me [Q25; Q75]	Выжившие (n=132)	Умершие (n=42)	p
Систолическое АД, мм рт.ст.	135,5 [110,0; 150,0]	125,0 [110,0; 140,0]	0,062
Диастолическое АД, мм рт.ст.	80,0 [70,0; 90,0]	80,0 [60,0; 80,0]	0,010
ЧСС, уд./мин	80,0 [68,0; 90,0]	89,0 [70,0; 95,8]	0,096
Гемоглобин, г/л	119,0 [108,0; 130,0]	n=28 (66,7%) 125,5 [114,5; 132,3]	0,113
Лейкоциты, 10^9/л	9,7 [7,9; 12,4]	n=36 (85,7%) 13,4 [10,1; 18,5]	<0,001
КФК-МВ, Е/л	60,5 [26,2; 142,9]	n=28 (66,7%) 102,5 [20,9; 205,0]	0,482
Глюкоза, ммоль/л	6,3 [5,3; 9,4]	n=35 (83,3%) 7,58 [5,8; 9,7]	0,147
Креатинин, мкмоль/л	97,0 [75,0; 123,1]	n=36 (85,7%) 107,5 [78,5; 152,8]	0,105
Общий ХС, ммоль/л	5,0 [3,8; 5,7]	n=29 (69,0%) 5,3 [4,3; 6,3]	0,77
ХС ЛНП, ммоль/л	2,9 [2,2; 3,8]	n=28 (66,7%) 3,2 [2,1; 4,1]	0,565
ХС ЛВП, ммоль/л	1,2 [1,0; 1,4]	n=28 (66,7%) 1,2 [1,0; 1,4]	0,581
ТГ, ммоль/л	1,2 [0,8; 1,5]	n=25 (59,5%) 1,3 [1,0; 1,9]	0,181
КДР ЛЖ, см	1 5,3 [5,0; 5,7]	n=26 (61,9%) 5,3 [5,0; 5,8]	0,774
КСР ЛЖ, см	3,9 [3,5; 4,5]	n=26 (61,9%) 4,2 [3,9; 4,5]	0,126
ЛП, см	4,2 [3,9; 4,6]	n=26 (61,9%) 4,2 [3,9; 4,7]	0,9
ФВ ЛЖ, %	49 [45; 56]	n=26 (61,9%) 44,0 [40,2; 48,8]	0,007

Примечание: АД — артериальное давление, КДР — конечный диастолический размер, КСР — конечный систолический размер, КФК-МВ — МВ-фракция креатинфосфокиназы, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛВП — липопротеиды высокой, ТГ — триглицериды, ФВ — фракция выброса, ХС — холестерин, ЧСС — частота сердечных сокращений.

На основании полученных данных методом бинарной логистической регрессии была разработана прогностическая модель для определения вероятности смерти в стационаре. Число наблюдений составило 161. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

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

$z = -1{,}278 - 3{,}124X_{\text{ХСН в анамнезе}} + 3{,}665X_{\text{Кардиогенный шок}} + 4{,}103X_{\text{Желудочковая тахикардия}} + 0{,}141X_{\text{Лейкоциты, }10^9/\text{л}}$,

где P — вероятность смерти в стационаре, $X_{\text{ХСН в анамнезе}}$ — ХСН в анамнезе (0 — отсутствие ХСН в анамнезе, 1 — ХСН в анамнезе), $X_{\text{Кардиогенный шок}}$ — кардиогенный шок (КШ) (0 — отсутствие КШ, 1 — КШ), $X_{\text{Желудочковая тахикардия}}$ — желудочковая тахикардия (ЖТ) (0 — отсутствие ЖТ, 1 — ЖТ), $X_{\text{Лейкоциты, }10^9/\text{л}}$ — L, 10^9/л.

Полученная регрессионная модель является статистически значимой (p<0,001). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 62,7% наблюдаемой дисперсии показателя "смерть в стационаре".

Характеристики связи предикторов модели с вероятностью смерти в стационаре представлены в таблице 4 и на рисунке 1.

Таким образом, в проведенном исследовании на основании построения бинарной логистической регрессии было установлено, что факторами, увеличивающими госпитальную летальность, являлись КШ — отношение шансов (Odds Ratio, OR) 39,04; 95% доверительный интервал (ДИ): 8,87-171,74 (p<0,001), ЖТ — OR 60,52; 95% ДИ: 5,21-703,45 (p=0,001), уровень L — OR 1,15; 95% ДИ: 1,05-1,26 (p=0,002) — на каждое повышение на 1×10^9/л, фактором, уменьшающим госпитальную летальность, была ХСН в анамнезе — OR 0,04; 95% ДИ: 0,009-0,21 (p<0,001).

При оценке зависимости вероятности смерти в стационаре от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рисунок 2). Площадь под ROC-кривой составила 0,922±0,032 с 95% ДИ: 0,860-0,984. Полученная модель была статистически значимой (p<0,001).

Таблица 3

Частота развития осложнений ИМ в группах выживших и умерших

Показатель, n (%)	Выжившие (n=132)	Умершие (n=42)	P
Killip I	60 (45,5)	7 (16,7)	<0,001
Killip II	60 (45,5)	10 (23,8)	<0,001
Killip III	8 (6,1)	3 (7,1)	0,522
КШ	4 (3,0)	22 (52,4)	<0,001
Отек легких (в т.ч. у лиц с КШ)	11 (8,3)	14 (33,3)	<0,001
Фибрилляция желудочков	4 (3,0)	3 (7,1)	0,362
ЖТ	1 (0,8)	4 (9,5)	0,012
Желудочковая экстрасистолия	10 (7,6)	3 (7,1)	1,0
Фибрилляция предсердий (впервые)	30 (22,7)	16 (38,1)	0,049
АВ-блокады 2-3 ст.	15 (11,4)	10 (23,8)	0,045
АВ-блокады 2-3 ст., потребовавшие временной электрокардиостимуляции	4 (3,0)	7 (16,7)	0,005
Блокада левой ножки пучка Гиса	10 (7,6)	2 (4,8)	0,733
Наджелудочковая тахикардия	1 (0,8)	1 (2,4)	0,426
Наджелудочковая экстрасистолия	15 (11,4)	0 (0,0)	0,022
Блокада правой ножки пучка Гиса	10 (7,6)	7 (16,7)	0,084

Примечание: АВ-блокады — атриовентрикулярные блокады, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИМ — инфаркт миокарда, КШ — кардиогенный шок.

Таблица 4

Характеристики связи предикторов модели с вероятностью смерти в стационаре

Предикторы	Скорректированное OR; 95% ДИ	p
ХСН в анамнезе	0,04; 0,009-0,21	<0,001
КШ	39,04; 8,87-171,74	<0,001
ЖТ	60,52; 5,20-703,45	0,001
L, 10^9/л (на каждый 1×10^9/л)	1,15; 1,05-1,26	0,002

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ЖТ — желудочковая тахикардия, КШ — кардиогенный шок, OR — Odds Ratio (отношение шансов), ХСН — хроническая сердечная недостаточность, L — лейкоциты.

Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,117. Госпитальная смерть прогнозировалось при значении логистической функции P выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 88,9 и 86,4%, соответственно.

Для прогнозирования смертельного исхода за период госпитализации было разработано дерево классификации, построенное с помощью метода CHAID (рисунок 3). Смертельный исход был включен в качестве зависимой переменной, а все остальные анализируемые показатели использовались в качестве независимых переменных. Максимальная глубина дерева составила 5, с минимальными 3 случаями в родительском узле и минимальным 1 случаем в дочернем узле. Необходимо отметить, что такой подход позволил включить в построение дерева классификации ЖТ, которая встречалась у 5 пациентов, 4 из которых умерли.

В результате анализа было получено 10 терминальных узлов, характеристики которых представлены в таблице 5.

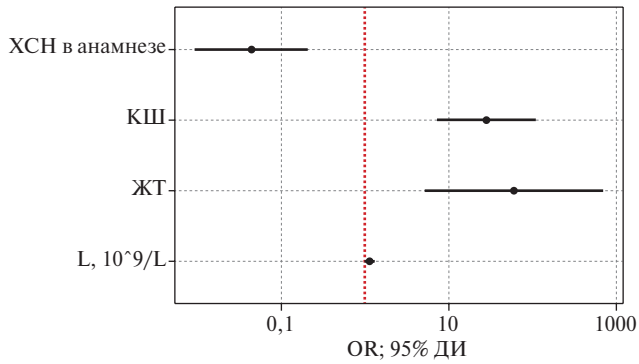


Рис. 1 Оценки отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых предикторов вероятности смерти в стационаре.
Примечание: ДИ — доверительный интервал, КШ — кардиогенный шок, ЖТ — желудочковая тахикардия, OR — Odds Ratio (отношение шансов), ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Согласно представленным данным, отсутствие КШ и ЖТ при наличии в анамнезе ХСН у пациентов с уровнем L крови $\leqslant14,5\times10^9$/л и отсутствием полной блокады правой ножки пучка Гиса (ПБПНПГ) на ЭКГ при поступлении сопро-

Таблица 5

Характеристика терминальных узлов дерева классификации, построенного с помощью метода CHAID (Chi Squared Automatic Interaction Detection)

Номер узла	Значения параметров	Доля узла в общей структуре, абс. (%)	Летальность, (%)	Индекс, (%)
9	КШ Отсутствие СД Отсутствие ИМ в анамнезе	16 (9,2)	100	414,3
14	Отсутствие КШ Отсутствие ЖТ Отсутствие ХСН Отек легких	3 (1,7)	100	414,3
17	Отсутствие КШ Отсутствие ЖТ ХСН в анамнезе L >14,5×10^9/л или не определены ИМТ ⩽23,7 кг/м^2	6 (3,4)	83,3	345,2
4	Отсутствие КШ ЖТ	4 (2,3)	75	310,7
10	КШ Отсутствие СД ИМ в анамнезе	4 (2,3)	75	310,7
5	КШ Сахарный диабет	6 (3,4)	50	207,1
13	Отсутствие КШ Отсутствие ЖТ Отсутствие ХСН Отсутствие отека легких	7 (4,0)	28,6	118,4
16	Отсутствие КШ Отсутствие ЖТ ХСН в анамнезе L ⩽14,5×10^9/л ПБПНПГ на ЭКГ	9 (5,2)	22,2	92,1
18	Отсутствие КШ Отсутствие ЖТ ХСН в анамнезе L >14,5×10^9/л или не определены ИМТ >23,7 кг/м^2	23 (13,2)	17,4	73
15	Отсутствие КШ Отсутствие ЖТ ХСН в анамнезе L ⩽14,5×10^9/л Отсутствие ПБПНПГ на ЭКГ	96 (55,2)	1,0	4,3

Примечание: КШ — кардиогенный шок, СД — сахарный диабет, ИМ — инфаркт миокарда, ЖТ — желудочковая тахикардия, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ИМТ — индекс массы тела, ПБПНПГ — полная блокада правой ножки пучка Гиса, ЭКГ — электрокардиограмма, L — лейкоциты.

вождалось минимальным уровнем летальности — 1%. Более низкой по сравнению с общевыборочным уровнем летальности (24,1%) была летальность в подгруппе пациентов с отсутствием КШ и ЖТ при наличии в диагнозе ХСН (9,0%), в т.ч. при уровне L >14,5×10^9/л (или в тех случаях, когда уровень L не был определен) и индексе массы тела (ИМТ) >23,7 кг/м^2 — 17,4%. Примечательно, что в подгруппе пациентов, отличающейся только параметром ИМТ (⩽23,7 кг/м^2) летальность составила 83,3%. Сопоставимый с общевыборочным уровень летальности наблюдался в подгруппе пациентов без КШ и ЖТ, наличии в анамнезе ХСН, уровне L ⩽14,5×10^9/л и ПБПНПГ на ЭКГ при поступлении — 22,2%. Во всех других анализируемых подгруппах показатель летальности был выше общевыборочного (таблица 5).

У пациентов с КШ прогнозируемая летальность составляла 84,6%. При этом среди пациентов с КШ, имеющих сахарный диабет (СД), ожидаемая летальность была 50,0%, а не имеющих СД — 95,0%. Среди пациентов с КШ без СД и без ИМ в анамнезе вероятность смерти в стационаре была 100,0%, а без СД и с ИМ в анамнезе — 75,0%.

При отсутствии КШ у пациентов с ЖТ прогнозируемая летальность составила 75,0%. У пациентов без КШ и ЖТ при отсутствии ХСН в анамнезе ожидаемая летальность была 50,0%.

Чувствительность полученной модели составила 97,7%, специфичность — 71,4%. Общая доля верных прогнозов среди исследуемых данной выборки составила 91,4±2,1%.

Обсуждение

Госпитальная летальность у пациентов старческого возраста с ИМпST по сравнению с лицами <75 лет — выше [11]. В настоящем исследовании она составила 24,1%, что сопоставимо с данными других авторов, согласно которым частота внутрибольничной летальности колеблется от 9,1 до 16,8% и может достигать 24% при ИМпST [11-14].

В полученных результатах особое внимание обращает положительное влияние на прогноз ранее диагностированной у пациентов ХСН, что, вероятно, связано с протективным действием принимаемой до индексного ИМ терапии. Подобное влияние лекарственных препаратов было получено ранее в исследовании ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда) [15]. В настоящем исследовании в связи с его ретроспективным характером принимаемая до индексного ИМ лекарственная терапия не анализировалась.

Уровень L показал свое значение в подгруппе пациентов без КШ и ЖТ при наличии ХСН в анамнезе: в группе таких пациентов при уровне L $\leqslant 14{,}5\times10^9$/л вероятность смерти составляла — 2,9%, а при уровне L $>14{,}5\times10^9$/л (или в тех случаях, когда уровень L не был определен) — 31,0%. Связь высоких уровней L с риском смерти после ИМ показана и в ряде других исследований [16, 17]. Так, Rohani A, et al. установили, что у пациентов с высоким содержанием L (⩾10000/мл) в условиях стационара наблюдалось увеличение частоты застойной сердечной недостаточности в 5 раз и увеличение летальности в 2,2 раза по сравнению с пациентами с низким содержанием L [17]. Интересна работа Ghaffari S, et al., в которой частота желудочковых тахиаритмий в первые сутки была связана с более высоким количеством нейтрофилов и с более высоким отношением нейтрофилов к лимфоцитам [18].

Значимым фактором риска летальности на основании построенного дерева классификации был отек легких у пациентов без КШ, без ЖТ и без ХСН в анамнезе: при наличии отека легких ожидаемая летальность составляла — 100,0%, при отсутствии — 28,6%.

ИМТ оказался значимым в подгруппе пациентов без КШ и без ЖТ, при наличии ХСН в анамнезе и уровне L при поступлении $>14{,}5\times10^9$/л (или в тех случаях, когда уровень L не был определен). У таких пациентов с ИМТ $\leqslant$23,7 кг/м^2 вероятность смерти составляла 83,3%, а с ИМТ >23,7 кг/м^2 — 17,4%. Для пациентов этой же группы, но с меньшим уровнем L

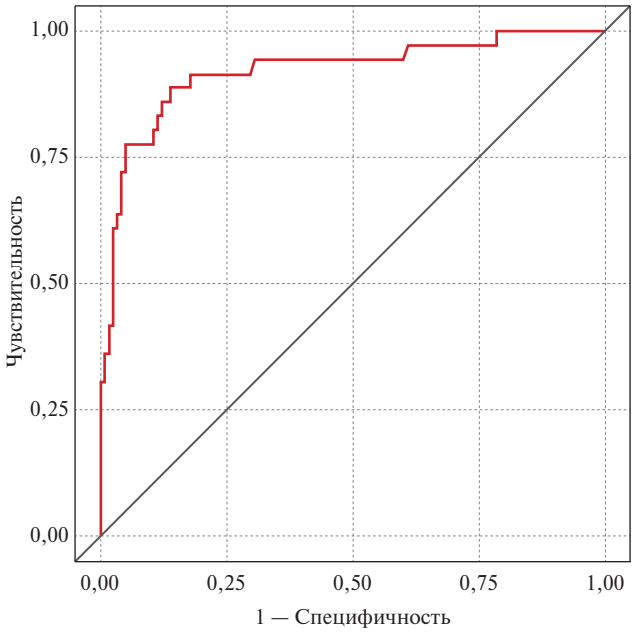


Рис. 2 ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности смертности в стационаре в зависимости от значения логистической функции P.

влияние на прогноз оказывало наличие на ЭКГ ПБПНПГ: при ее наличии прогноз был хуже. Связь ПБПНПГ с неблагоприятным прогнозом была показана и в более ранних работах [19, 20].

Что касается ИМТ, то его связь с исходами ИМ в разных группах пациентов изучалась неоднократно. В работе Witassek F, et al. общие показатели внутрибольничной смертности показали U-образное распределение между группами ИМТ, с самой низкой смертностью у пациентов с ожирением I ст. (2,0%) и самой высокой смертностью у пациентов с недостаточным весом (9,0%) [21]. В других работах соотношение между риском смерти и ИМТ также имело U-образную форму [22]. В работе Жидковой Е.А. и др. при анализе зависимости вероятности внезапной смерти от ИМТ методом ROC-анализа было установлено, что в анализируемой когорте возможность умереть прогнозировалось при значении показателя ИМТ <27,1 кг/м^2 [23]. Есть основания полагать, что для пациентов в возрасте >75 лет бóльший ИМТ (соответствующий избыточной массе и ожирению I ст. — медиана ИМТ в настоящем исследовании 28,2 [24,9; 31,3] кг/м^2) косвенно отражает наличие меньшего числа гериатрических синдромов, т.к. непреднамеренное снижение массы тела является одним из важнейших клинических проявлений старческой астении и неблагоприятных исходов [24]. Необходимо отметить, что ввиду ретроспективного характера работы наличие у пациентов гериатрических синдромов и старческой астении не анализировалось.

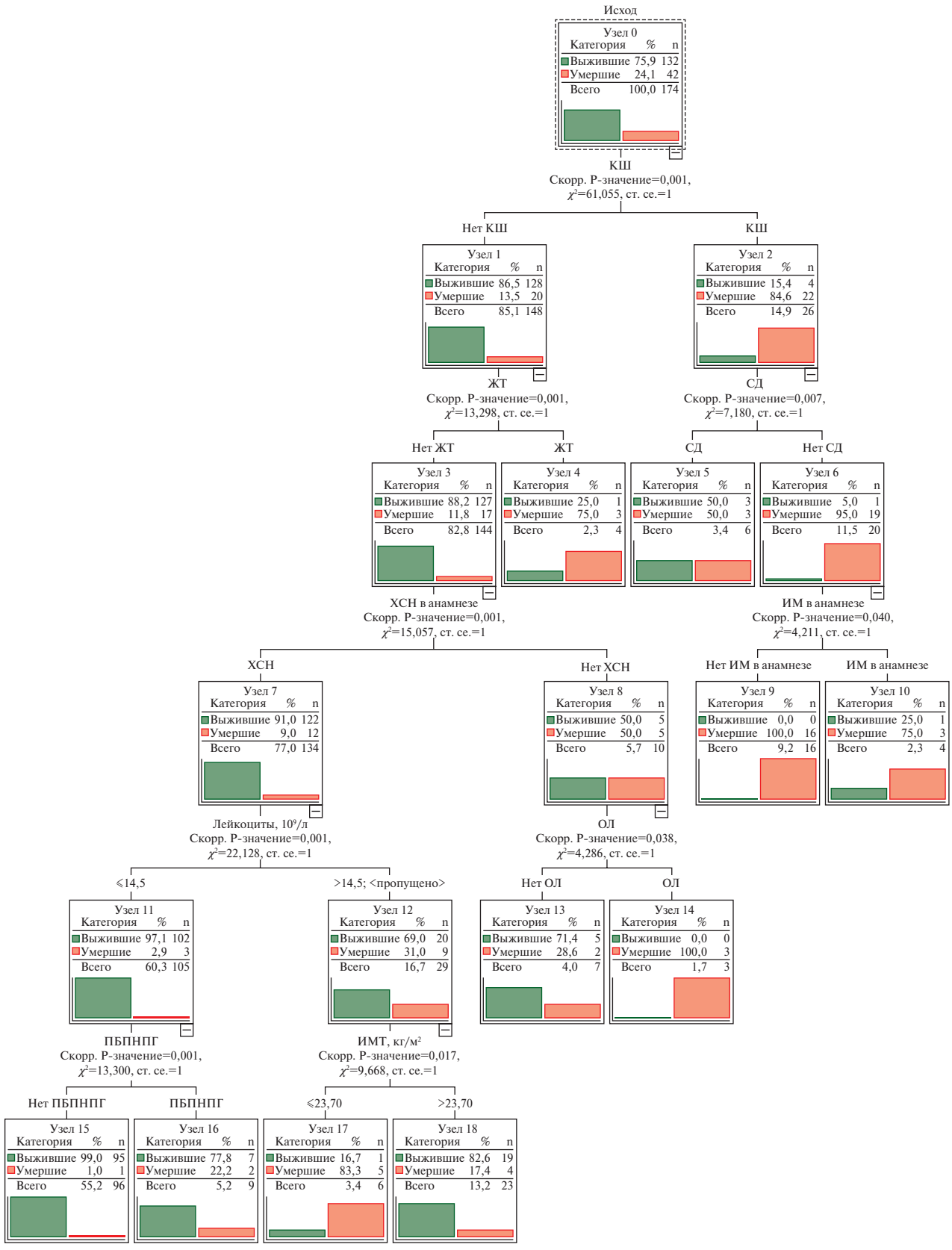


Рис. 3 Дерево классификации для прогнозирования вероятности смерти в стационаре.
Примечание: ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КШ — кардиогенный шок, ЖТ — желудочковая тахикардия, ПБПНПГ — полная блокада правой ножки пучка Гиса, ОЛ — отек легких, СД — сахарный диабет, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Примечательно, что среди пациентов в возрасте ⩾75 лет в настоящем исследовании отсутствие реперфузии, тромболитическая терапия (ТЛТ), ЧКВ и фармакоинвазивная стратегия не показали связи с исходами ни методом бинарной логистической регрессии, ни при построении дерева классификации. Аналогичные результаты были получены Ahmed OE, et al. [25], в их работе госпитальная летальность была значительно ниже — 12%, но связи ЧКВ с прогнозом также получено не было. Вместе с тем необходимо отметить, что в работе Ahmed OE, et al. [25] ЧКВ было проведено только у 40% умерших и у 53,8% выживших (p=0,177). Вероятно, подобные результаты связаны с небольшим объемом выборки как в настоящем исследовании, так и в исследовании Ahmed OE, et al. [25] и требуют уточнения полученных данных в аналогичных ретро- и проспективных исследованиях и в рандомизированных контролируемых исследованиях, особенно в связи с тем, что по данным Федерального регистра острого коронарного синдрома при анализе подгруппы пациентов старческого возраста были получены иные данные [26]. Так, Ощепкова Е. В. и др. [26] показали, что у пациентов старческого возраста с ИМпST ЭКГ и сходным числом баллов по шкале GRACE — 186,2±1,9 (в данном исследовании медиана — 188 [173; 208] баллов) госпитальная летальность пациентов, у которых выбрана реперфузионная стратегия лечения (ЧКВ в 31,1%, ТЛТ в 21,1% и реализации фармакоинвазивного подхода в 4,3% случаев), была ниже, чем при консервативной стратегии, и составила — 5,3 и 7,1%, соответственно (p=0,019). Наименьшая госпитальная летальность у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST ЭКГ отмечалась при применении фармакоинвазивного подхода (2%), наибольшая — при консервативном лечении (13,5%) и проведении ТЛТ (18,8%) [26].

Ограничения исследования. Исследование носило ретроспективный характер.

Заключение

Госпитальная летальность пациентов старческого возраста (⩾75 лет) с ИМпST ЭКГ в данном исследовании составила 24,1%. На основании построения бинарной логистической регрессии было установлено, что факторами, увеличивающими госпитальную летальность, являлись: КШ (OR 39,04; p<0,001), ЖТ (OR 60,52; p=0,001), уровень L — на каждое повышение на 1×10^9/л (OR 1,15; p=0,002), уменьшающим — ХСН в анамнезе (OR 0,04; p<0,001).

Похожие данные были получены и при анализе дерева классификации: 100% летальность прогнозировалась у пациентов с КШ при отсутствии СД и ИМ в анамнезе и у пациентов с отеком легких при отсутствии КШ, ЖТ и ХСН в анамнезе.

83,3% летальность ожидалась у пациентов без КШ и ЖТ при наличии ХСН в анамнезе, уровне L $>14,5\times10^9$/л (или в тех случаях, когда уровень L не был определен) и ИМТ ⩽23,7 кг/м^2.

75,0% летальность отмечалась у пациентов без КШ, но с наличием ЖТ, а также у пациентов с КШ без СД и при наличии ИМ в анамнезе.

У пациентов с КШ и СД в анамнезе ожидаемая летальность составляла 50,0%.

Позитивное влияние на прогноз имеющихся ранее заболеваний, в частности, ХСН, по-видимому, связано с протективным действием ранее принимаемой терапии.

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

Литература/References

1. Boytsov SA, Provatorov SI. Possibilities of dispensary observation in reducing mortality from coronary heart disease. Terapevticheskii arkhiv. 2023;95(1):5-10. (In Russ.) Бойцов С. А., Проваторов С. И. Возможности диспансерного наблюдения в снижении смертности от ишемической болезни сердца. Терапевтический архив. 2023;95(1):5-10. doi:10.26442/00403660.2023.01.202038.
2. Yakushin SS, Filippov EV. Analysis of mortality rate from diseases of circulatory system and cardiovascular diseases in the Ryazan region in the period 2012-2016. Science of the young (Eruditio Juvenium). 2018;6(3):448-61. (In Russ.) Якушин С. С., Филиппов Е. В. Анализ смертности от болезней системы кровообращения и сердечно-сосудистой заболеваемости в Рязанской области за период 2012-2016 гг. Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2018;6(3):448-61. doi:10.23888/HMJ201863448-461.
3. Hadanny A, Shouval R, Wu J, et al. Predicting 30-day mortality after ST elevation myocardial infarction: Machine learning-based random forest and its external validation using two independent nationwide datasets. J Cardiol. 2021;78(5):439-46. doi:10.1016/j.jjcc.2021.06.002.
4. Arsenicheva OV. Risk Factors for Hospital Mortality in Acute ST-Segment Elevation Coronary Syndrome Complicated by Cardiogenic Shock. The Russian Archives of Internal Medicine. 2021;11(4):264-70. (In Russ.) Арсеничева О. В. Факторы риска госпитальной летальности при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST, осложненном кардиогенным шоком. Архивъ внутренней медицины. 2021;11(4):264-70. doi:10.20514/2226-6704-2021-11-4-264-270.
5. Zykov MV, Dyachenko NV, Velieva RM, et al. Combined use of the GRACE ACS risk score and comorbidity indices to increase the effectiveness of hospital mortality risk assessment in patients with acute coronary syndrome. Terapevticheskii Arkhiv. 2022;94(7):816-21. (In Russ.) Зыков М. В., Дьяченко Н. В., Велиева Р. М. и др. Возможности совместного использования шкалы GRACE и различных индексов коморбидности для повышения эффективности оценки риска госпитальной летальности у больных с острым коронарным синдромом. Терапевтический архив. 2022;94(7):816-21. doi:10.26442/00403660.2022.07.201742.
6. Boytsov SA, Alekyan BG, Shakhnovich RM, et al. What is changing in the treatment of acute coronary syndrome in the Russian

Federation? Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2022;18(6): 703-9. (In Russ.) Бойцов С.А., Алекян Б.Г., Шахнович Р.М. и др. Что меняется в лечении острого коронарного синдрома в Российской Федерации? Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2022;18(6):703-9. doi:10.20996/1819-6446-2022-12-14.
7. Tukish OV, Garganeeva AA. Difficulties of diagnostics of acute myocardial infarction in elderly and senile patients and their influence on management in the acute period of disease. Russian Journal of Cardiology. 2019;(3):17-23. (In Russ.) Тукиш О.В., Гарганеева А.А. Трудности диагностики острого инфаркта миокарда у лиц пожилого и старческого возраста и их влияние на тактику ведения в остром периоде заболевания. Российский кардиологический журнал. 2019;(3):17-23. doi:10.15829/1560-4071-2019-3-17-23.
8. Pereverzeva KG, Galus AS, Peregudova NN, et al. Myocardial infarction in nonagenarians: peculiarities of the clinical course, management, outcomes. Medical News of North Caucasus. 2023;18(1):1-6. (In Russ.) Переверзева К.Г., Галус А.С., Перегудова Н.Н. и др. Инфаркт миокарда у долгожителей: особенности клинической картины, тактики ведения, исходов. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2023;18(1):1-6. doi:10.14300/mnnc.2023.18001.
9. Narkevich AN, Vinogradov KA, Grjibovski AM. Intelligent Data Analysis in Biomedical Research: Classification Trees. Ekologiya cheloveka (Human Ecology). 2021;(3):54-64. (In Russ.) Наркевич А.Н., Виноградов К.А., Гржибовский А.М. Интеллектуальные методы анализа данных в биомедицинских исследованиях: деревья классификации. 2021;(3):54-64. doi:10.33396/1728-0869-2021-3-54-64.
10. Gruzdev AV. Predictive modeling in IBM SPSS Statistics and R: The method of decision trees. M.: DMK Press, 2016. p. 278. (In Russ.) Груздев А.В. Прогнозное моделирование в IBM SPSS Statistics и R: Метод деревьев решений. М.: ДМК Пресс, 2016. 278 с. ISBN 978-5-97060-456-4.
11. Özdoğan Ö, Kayıkçıoğlu M, Kılıçkap M, et al. Clinical Presentation and Outcomes in Real-Life Management of Elderly Patients Aged ⩾75 Years Presenting with Acute Myocardial Infarction. Anatol J Cardiol. 2022;26(4):286-97. doi:10.5152/AnatolJCardiol.2021.1096.
12. Seguchi M, Sakakura K, Tsukui T, et al. Determinants of In-Hospital Death Among the Very Elderly with Acute Myocardial Infarction. Int Heart J. 2020;61(5):879-87. doi:10.1536/ihj.20-165.
13. Rosengren A, Wallentin L, Simoons M, et al. Age, clinical presentation, and outcome of acute coronary syndromes in the Euroheart acute coronary syndrome survey. Eur Heart J. 2006; 27(7):789-95. doi:10.1093/eurheartj/ehi774.
14. Petroni T, Zaman A, Georges JL, et al. Primary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction in nonagenarians. Heart. 2016;102(20):1648-54. doi:10.1136/heartjnl-2015-308905.
15. Marcevich SY, Ginzburg ML, Kutishenko NP. The LIS study (Lyubertsy study of mortality in patients with acute myocardial infarction). Evaluation of the pharmacotherapy. Part 1. Treatment of patients before myocardial infarction and its influence on hospital mortality rate. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2012;8(5):681-4. (In Russ.) Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П. и др. Исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда). Оценка лекарственной терапии. Часть 1. Как лечатся больные перед инфарктом миокарда, и как это влияет на смертность в стационаре. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012;8(5):681-4. doi:10.20996/1819-6446-2012-8-5-681-684.
16. Arruda-Olson AM, Reeder GS, Bell MR, et al. Neutrophilia predicts death and heart failure after myocardial infarction: a community-based study. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2009;2(6):656-62. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.108.831024.
17. Rohani A, Akbari V, Moradian K, et al. Combining white blood cell count and thrombosis for predicting in-hospital outcomes after acute myocardial infraction. J Emerg Trauma Shock. 2011;4(3):351-4. doi:10.4103/0974-2700.83862.
18. Ghaffari S, Nadiri M, Pourafkari L, et al. The predictive Value of Total Neutrophil Count and Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Predicting In-hospital Mortality and Complications after STEMI. J Cardiovasc Thorac Res. 2014;6(1):35-41. doi:10.5681/jcvtr.2014.007.
19. Molyanova AA, Nikulina NN. Prognostic effect of blockade of the right bundle branch block patients with acute myocardial infarction. I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. 2012;20(3):94-9. (In Russ.) Молянова А.А., Никулина Н.Н. Прогностическое влияние блокады правой ножки пучка Гиса у больных острым инфарктом миокарда. Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2012;20(3):94-9. doi:10.17816/PAVLOVJ2012394-99.
20. Yeniseeva ES, Gurtovaya GP, Vlasyuk TP, et al. The frequency of blockade of the left and right legs of the Gis bundle and the effect on hospital mortality in patients with myocardial infarction with ST segment elevation. Siberian Medical Journal (Irkutsk). 2017; 150(3):5-7. (In Russ.) Енисеева Е.С. Гуртовая Г.П., Власюк Т.П. и др. Частота блокады левой и правой ножек пучка Гиса и влияние на госпитальную летальность у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2017;150(3):5-7.
21. Witassek F, Schwenkglenks M, Erne P, et al. Impact of Body Mass Index on mortality in Swiss hospital patients with ST-elevation myocardial infarction: does an obesity paradox exist? Swiss Med Wkly. 2014;144:w13986. doi:10.4414/smw.2014.13986.
22. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, et al. Association of all cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2013;309(1):71-82. doi:10.1001/jama.2012.113905.
23. Zhidkova EA, Gutor EM, Gurevich KG, et al. Analysis of Causes of Sudden Death Among Russian Railway Workers. I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. 2022;30(4):497-506. (In Russ.) Жидкова Е.А., Гутор Е.М., Гуревич К.Г. и др. Анализ причин внезапной смерти среди работников железных дорог Российской Федерации. Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2022;30(4):497-506. doi:10.17816/PAVLOVJ110985.
24. Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runikhina NK, et al. Clinical guidelines frailty. Russian Journal of Geriatric Medicine. 2020;(1):11-46. (In Russ.) Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К. и др. Клинические рекомендации "старческая астения". Российский журнал гериатрической медицины. 2020;(1):11-46. doi:10.37586/2686-8636-1-2020-11-46.
25. Ahmed OE, Abohamr SI, Alharbi SA, et al. In-hospital mortality of acute coronary syndrome in elderly patients. Saudi Med J. 2019;40(10):1003-7. doi:10.15537/smj.2019.10.24583.
26. Ocshepkova EV, Sagaydak OV, Chazova IE. Management of acute coronary syndrome in older adults (data from Russian federal acute coronary syndrome registry). Terapevticheskii arkhiv. 2018; 90(3):67-71. (In Russ.) Ощепкова Е.В., Сагайдак О.В., Чазова И.Е. Особенности лечения острого коронарного синдрома у пациентов старческого возраста (по данным Федерального регистра острого коронарного синдрома). Терапевтический архив. 2018;90(3):67-71. doi:10.26442/terarkh201890367-71.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(3):3853.
doi: 10.15829/1728-8800-2024-3853
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

Значение пневмонии, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных с хронической сердечной недостаточностью

Подзолков В.И.[1], Тарзиманова А.И.[1], Пономарева Л.А.[1], Иванников А.А.[1], Чинова А.А.[2], Попова Е.Н.[1], Пономарев А.Б.[1], Морозова О.А.[1], Гладун Л.Г.[1], Исаева А.Ю.[1]

[1]ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва; [2]ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова" Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Определить значение пневмонии, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материал и методы. В исследование включены 219 пациентов, которые были разделены на группу пациентов с пневмонией, вызванной *P. aeruginosa* (I группа) и группу пациентов с пневмонией, вызванной *S. aureus*, *S. pneumoniae* (II группа). Всем пациентам проведены компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, анализ крови, эхокардиография, электрокардиография (ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, пульсоксиметрия (SpO_2), ультразвуковая допплерография вен нижних конечностей.

Результаты. По данным обследований сердечно-сосудистые осложнения чаще наблюдались в группе пациентов с пневмонией, вызванной *P. aeruginosa*: смерть от сердечно-сосудистых осложнений зарегистрирована у 11,4% больных I группы и 0% пациентов II группы (p=0,001), острый коронарный синдром был диагностирован у 8,7 vs 0% (p=0,002), тромбоз вен нижних конечностей — у 14 vs 1,9% (p=0,001). Возникновение пневмонии, вызванной *P. aeruginosa*, у больных ХСН увеличивало риск смерти от сердечно-сосудистых причин в 8,8 раза (95% доверительный интервал (ДИ): 1,2-65,7; p=0,005), острого коронарного синдрома в 8,0 раз (95% ДИ: 1,1-60,2; p=0,014), тромбоза вен нижних конечностей в 9,6 раза (95% ДИ: 1,3-71,2; p=0,004).

Заключение. Пациенты с ХСН и *P. aeruginosa*-ассоциированной пневмонией в большей степени подвергнуты риску развития сердечно-сосудистых осложнений, чем пациенты с пневмонией, вызванной основным возбудителем внебольничной пневмонии *S. pneumoniae*, и одним из главных возбудителей внутрибольничной пневмонии *S. aureus*.

Ключевые слова: *Pseudomonas aeruginosa*, хроническая сердечная недостаточность, пневмония, сердечно-сосудистые осложнения.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 10/11-2023
Рецензия получена 11/12-2023
Принята к публикации 04/03-2024

CC BY 4.0

Для цитирования: Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Пономарева Л.А., Иванников А.А., Чинова А.А., Попова Е.Н., Пономарев А.Б., Морозова О.А., Гладун Л.Г., Исаева А.Ю. Значение пневмонии, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2024;23(3):3853. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3853. EDN DDIGQB

The role of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in the development of cardiovascular events in patients with heart failure

Podzolkov V.I.[1], Tarzimanova A.I.[1], Ponomareva L.A.[1], Ivannikov A.A.[1], Chinova A.A.[2], Popova E.N.[1], Ponomarev A.B.[1], Morozova O.A.[1], Gladun L.G.[1], Isaeva A.Yu.[1]

[1]I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow; [2]Pirogov Russian National Research Medical University. Moscow, Russia

Aim. To assess the contribution of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia to the development of cardiovascular events in patients with heart failure (HF).

Material and methods. The study included 219 patients who were divided into a group of patients with pneumonia caused by *P. aeruginosa* (Group I) and a group of patients with pneumonia caused by *S. aureus*,

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: liubaponomareva18@yandex.ru

[Подзолков В.И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии № 2, ORCID: 0000-0002-0758-5609, Тарзиманова А.И. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 2, ORCID: 0000-0001-9536-8307, Пономарева Л.А.* — ассистент кафедры факультетской терапии № 2, ORCID: 0000-0002-3179-470X, Иванников А.А. — аспирант кафедры факультетской терапии № 2, ORCID: 0000-0002-9738-1801, Чинова А.А. — клинический ординатор кафедры факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова, ORCID: 0000-0003-3720-451X, Попова Е.Н. — д.м.н., профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, ORCID: 0000-0001-5164-4621, Пономарев А.Б. — к.м.н., доцент института клинической морфологии и цифровой патологии, ORCID: 0000-0002-1052-4620, Морозова О.А. — к.м.н., зав. межклинической бактериологической лабораторией, ORCID: 0000-0002-2498-5292, Гладун Л.Г. — врач-бактериолог межклинической бактериологической лаборатории, ORCID: 0009-0001-4101-8085, Исаева А.Ю. — клинический ординатор кафедры факультетской терапии № 2, ORCID: 0009-0002-2562-172X].

S. pneumoniae (Group II). All patients underwent chest computed tomography (CT), blood tests, echocardiography, electrocardiography (ECG), 24-hour Holter ECG monitoring, pulse oximetry (SpO_2), and Doppler ultrasound of the lower limb veins.

Results. According to the study, cardiovascular events were more often observed in the group of patients with *P. aeruginosa* pneumonia as follows: death from cardiovascular events was registered in 11,4% of patients in group I and 0% of patients in group II (p=0,001); acute coronary syndrome — in 8,7 vs 0% (p=0,002), lower limb thrombosis — in 14 vs 1,9% (p=0,001). The occurrence of *P. aeruginosa* pneumonia in patients with HF increased the cardiovascular death risk by 8,8 times (95% confidence interval (CI): 1,2-65,7; p=0,005), acute coronary syndrome — in 8,0 times (95% CI: 1,1-60,2; p=0,014), lower limb thrombosis — in 9,6 times (95% CI: 1,3-71,2; p=0,004).

Conclusion. Patients with HF and *P. aeruginosa* pneumonia are at greater risk of cardiovascular events than patients with pneumonia caused by *S. pneumonia* and *S. aureus*.

Keywords: *Pseudomonas aeruginosa*, heart failure, pneumonia, cardiovascular events.

Relationships and Activities: none.

Podzolkov V. I. ORCID: 0000-0002-0758-5609, Tarzimanova A. I. ORCID: 0000-0001-9536-8307, Ponomareva L. A.* ORCID: 0000-0002-3179-470X, Ivannikov A. A. ORCID: 0000-0002-9738-1801, Chinova A. A. ORCID: 0000-0003-3720-451X, Popova E. N. ORCID: 0000-0001-5164-4621, Ponomarev A. B. ORCID: 0000-0002-1052-4620, Morozova O. A. ORCID: 0000-0002-2498-5292, Gladun L. G. ORCID: 0009-0001-4101-8085, Isaeva A. Yu. ORCID: 0009-0002-2562-172X.

*Corresponding author: liubaponomareva18@yandex.ru

Received: 10/11-2023
Revision Received: 11/12-2023
Accepted: 04/03-2024

For citation: Podzolkov V. I., Tarzimanova A. I., Ponomareva L. A., Ivannikov A. A., Chinova A. A., Popova E. N., Ponomarev A. B., Morozova O. A., Gladun L. G., Isaeva A. Yu. The role of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in the development of cardiovascular events in patients with heart failure. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(3):3853. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3853. EDN DDIGQB

ДИ — доверительный интервал, НК — нижние конечности, ОКС — острый коронарный синдром, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, *P. aeruginosa* — *Pseudomonas aeruginosa*, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, NYHA — New York Heart Association.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Возникновение пневмонии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ассоциировано с многократным увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений.
- Инфекция *P. aeruginosa* характеризуется более тяжелым течением и высокой летальностью по сравнению с другими распространенными возбудителями пневмонии.

Что добавляют результаты исследования?

- У пациентов с пневмонией, вызванной *P. aeruginosa*, чаще регистрируют летальный исход от сердечно-сосудистых осложнений, чем у пациентов с пневмонией, вызванной другими возбудителями.
- Течение пневмонии, вызванной *P. aeruginosa*, ассоциировано с тромботическими сердечно-сосудистыми осложнениями.

Key messages

What is already known about the subject?

- The occurrence of pneumonia in patients with heart failure is associated with a multiple increase in the risk of cardiovascular events.
- *P. aeruginosa* infection is more severe and has a higher mortality rate than other common pneumonia pathogens.

What might this study add?

- Patients with *P. aeruginosa* pneumonia are more likely to die from cardiovascular events than patients with pneumonia caused by other pathogens.
- The course of *P. aeruginosa* pneumonia is associated with thrombotic cardiovascular events.

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения каждый год сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются причиной смерти 17,9 млн человек, что составляет 31% от общего числа летальных исходов [1]. Несмотря на совершенствующиеся методы диагностики и лечения, распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) неуклонно растет. По данным отечественного популяционного исследования ЭПОХА-ХСН (ЭПидемиологическое Обследование больныХ ХСН в реальной прАктике) не <8,5% населения европейской части РФ страдает ХСН [2], а доля ХСН III-IV функциональных классов (ФК) с 1998г увеличилась с 1,8 до 3,1% [3]. Причиной госпитализации в кардиологическое отделение почти у каждого второго больного является декомпенсация ХСН.

Одним из частых коморбидных состояний пациентов с ХСН является пневмония. В российском исследовании ОРАКУЛ-РФ (Первое ОткРытое исследование синдромА острой деКомпенсации сердечной недостаточности и сопУтствующих забоЛе-

ваний в Российской Федерации) было показано, что распространенность пневмонии среди госпитализированных по поводу ХСН достигает 31% [4]. Появление бронхолегочной инфекции имеет важное значение в развитии тяжелых сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и декомпенсации ХСН. Возникновение пневмонии в 4 раза увеличивает риск ССО в течение первого месяца госпитализации и более чем в 100 раз в первые 3 дня после госпитализации.

В работе Полякова Д. С. и др. (2016) было показано, что пневмония диагностируется у каждого шестого больного с декомпенсацией ХСН, а летальность больных ХСН и пневмонией существенно выше, чем у пациентов без бронхолегочной инфекции и может достигать 27,4% [5]. Частота развития острого инфаркта миокарда в 5 раз выше среди больных, госпитализированных по поводу пневмонии, чем у пациентов с другими заболеваниями внутренних органов [6].

В настоящее время обсуждаются несколько механизмов возникновения ССО при пневмонии: поражение кардиомиоцитов и проводящей системы сердца, уменьшение стабильности коронарных бляшек, повышение сосудистого тонуса и свертываемости крови [7]. Данные о наиболее типичных возбудителях пневмонии у пациентов с ХСН рознятся. В исследовании Peng Q, et al. (2021) самыми распространенными возбудителями пневмонии у пожилых пациентов с ХСН были *Pseudomonas aeruginosa* (34,48%), *Staphylococcus aureus* (19,57%), и *Klebsiella pneumoniae* (15,22%) [8]. В то же время в работе Бобылева А. А. и др. (2019) наиболее часто диагностировалась пневмония, вызванная *S. pneumoniae* (69,7%), реже высевались *Haemophilus influenzae*, *S. aureus* и *Klebsiella pneumoniae* (4,3%) [9].

До настоящего времени клинических исследований по изучению влияния инфекции *P. aeruginosa* на развитие ССО у пациентов с ХСН и пневмониями не проводилось.

Цель исследования — определить значение пневмонии, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, в развитии ССО у больных ХСН.

Материал и методы

В исследование последовательно включены 219 пациентов с ХСН с сохранной или умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и пневмонией, госпитализированных в клинику факультетской терапии № 2 Университетской Клинической Больницы № 4 ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) с марта 2022г по сентябрь 2023г. Критерием включения пациентов в исследование было наличие ХСН и подтвержденного диагноза пневмония по данным компьютерной томографии органов грудной клетки. Верификация ХСН проводилась на основании повышения уровня N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) >400 пг/мл и данных эхокардиографии (наличие диастолической дисфункции миокарда или снижение ФВ ЛЖ <50%), что соответствует критериям диагноза ХСН в современных клинических рекомендациях [10].

Критерием невключения в исследование было наличие рибонуклеиновой кислоты SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2) в образцах мазков из носоглотки и ротоглотки методом полимеразной цепной реакции, признаков острой респираторной вирусной инфекции, хроническая обструктивная болезнь легких, тяжелая патология печени, почек, анемия тяжелой степени, онкологические заболевания, беременность.

Всем пациентам было выполнено микробиологическое исследование мокроты или жидкости бронхоальвеолярного лаважа, по результатам которого пациенты были разделены на 2 группы: I группу составили 114 пациентов с ХСН и верифицированной пневмонией *P. aeruginosa*, II группу — 105 пациентов с ХСН и пневмонией, вызванной другими возбудителями (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*).

За время пребывания в стационаре были оценены следующие конечные точки: смерть от ССО, острый коронарный синдром (ОКС), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) и тромбоз вен нижних конечностей (НК).

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека и было одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) протокол № 23-22 от 17.11.2022. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ. Статистическая обработка данных выполнена с помощью программы jamovi версии 2.0.1. Для представления количественных данных использовалась медиана с указанием интерквартильного размаха (Me [Q25; Q75]). Представление качественных переменных осуществлялось с помощью указания абсолютного числа и процентного соотношения (n, %). Количественные данные сравнивали с помощью U-критерия Манна-Уитни. Для сравнения качественных показателей использовались точный критерий Фишера (при частоте ожидаемых явлений <5), χ^2-Пирсона с поправкой Йетса на непрерывность (при частоте ожидаемых явлений 6-9) и χ^2-Пирсона (при частоте ожидаемых явлений >10). Статистические различия признавались значимыми при $p<0,05$. Для определения прогностических маркеров развития событий применялся многофакторный регрессионный логистический анализ, в который включали следующие параметры: смерть от ССО, ОКС, тромбоз вен НК.

Результаты

Пациенты I и II групп были сопоставимы по возрасту, полу, распространенности и тяжести течения артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сахарного диабета и ожирения, однако пациенты I группы имели в анамнезе большее число госпитализаций за последний год. У пациентов I группы достоверно чаще была диагностирована ХСН III и IV ФК по NYHA (New York Heart Association), чем во II группе. Пациенты с пневмонией, вызванной *P. aeruginosa*, имели более распространенное поражение легких и выраженную дыхательную недостаточность, чем в группе сравнения.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Пневмония, вызванная *P. aeruginosa* (группа I)	Пневмония, вызванная *S. aureus* или *S. pneumoniae* (группа II)	p
Возраст, лет, Me [Q25; Q75]	65,0 [55,3; 74,0]	66 [52,0; 74,0]	0,870
Пол Мужской n (%) Женский n (%)	 65 (57) 49 (43)	 54 (51,4) 51 (48,5)	 0,407 0,407
Артериальная гипертензия, n (%)	85 (74,5)	72 (68,5)	0,326
Ишемическая болезнь сердца, n (%) Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	51 (44,7) 26 (22)	60 (57,1) 13 (12)	0,067 0,050
Фибрилляция предсердий, n (%)	19 (17)	29 (27)	0,074
Сахарный диабет n (%)	18 (15,7)	18 (17)	0,780
Ожирение n (%)	11 (9,6)	27 (23,6)	0,007
ХСН, n (%) I ФК по NYHA II ФК по NYHA III ФК по NYHA IV ФК по NYHA	114 (100) 50 (44) 30 (26) 22 (19) 12 (11)	105 (100) 62 (57) 30 (28,5) 10 (9) 3 (3)	 0,055 0,678 0,034 0,022
Число госпитализаций ⩾2, n (%)	15 (13)	5 (4,8)	0,035
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, n (%)	63 (55)	52 (50)	0,461
Антагонисты рецепторов ангиотензина II, n (%)	51 (45)	52 (50)	0,461
β-адреноблокаторы, n (%)	103 (90,3)	88 (85)	0,264
Петлевые диуретики, n (%)	49 (43,5)	47 (46)	0,711
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов, n (%)	77 (68)	58 (56)	0,068

Примечание: Me — медиана, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс, NYHA — New York Heart Association.

Таблица 2

Показатели эхокардиографии при поступлении в стационар

Показатель Me [Q25; Q75]	Пневмония, вызванная *P. aeruginosa* (группа I)	Пневмония, вызванная *S. aureus*, *S. pneumonia* (группа II)	p
ФВ ЛЖ, %	53,0 [41,3; 60,8]	54,0 [45,8; 59,0]	0,129
КДР ЛЖ, мм	43,0 [38,0; 47,0]	43,0 [43,0; 47,8]	0,180
КСР ЛЖ, мм	29,0 [24,3; 32,3]	29,5 [28,8; 31,0]	0,399
ТМЖП, мм	10,0 [8,0; 11,5]	10,0 [8,0; 11,0]	0,622
ТЗСЛЖ, мм	10,0 [7,75; 11,1]	10,0 [8,0; 10,0]	>0,999
Индекс ММЛЖ/ППТ, г/м^2	89,0 [82,1; 145]	84,4 [64,7; 104]	0,122
КДО ЛЖ, мл	110 [89,0; 138]	99,5 [94,3; 119]	0,500
КСО ЛЖ, мл	44,0 [34,3; 71,8]	36,0 [31,3; 43,0]	0,015
КСР ЛП, мм	34,0 [30,0; 38,0]	35,0 [31,8; 38,5]	0,254
Объем ЛП, мл	55,5 [50,0; 75,0]	45,5 [43,3; 56,8]	0,015

Примечание: КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, Me — медиана, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ППТ — площадь поверхности тела, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ФВ — фракция выброса.

Сатурация крови кислородом при дыхании атмосферным воздухом (SpO_2) была достоверно меньше у пациентов I группы — 91 [89,0; 92,0]%, чем во II группе — 92,0 [89,0; 94,8]%, (p=0,005). Не было выявлено достоверных различий между группами в проводимой терапии ХСН. Антибактериальная терапия проводилась в соответствии с современными клиническими рекомендациями по лечению пациентов с пневмонией [11]. Данные представлены в таблице 1.

При сравнении эхокардиографии, выполненной в первые сутки госпитализации, обращает на себя внимание большее увеличение конечного систолического объема левого желудочка (КСО ЛЖ) и объема левого предсердия (ЛП) в I группе (таблица 2).

У пациентов с пневмонией, вызванной *P. aeruginosa*, отмечены более высокие уровни тромбоцитов, фибриногена и маркеров воспаления, чем в группе пациентов с пневмонией, вызванной *S. aureus* или *S. pneumoniae*: концентрация фибриногена состави-

Таблица 3

Значение лабораторных показателей в I и II группах

Показатель Me [Q25; Q75]	Пневмония, вызванная *P. aeruginosa* (группа I)	Пневмония, вызванная *S. aureus* или *S. pneumoniae* (группа II)	p
Гемоглобин, г/л	131 [109; 143]	136 [120; 150]	0,041
Тромбоциты, $\times 10^9$/л	299 [227; 397]	238 [181; 300]	<0,001
Эритроциты, $\times 10^{12}$/л	4,43 [3,88; 4,89]	4,60 [4,29; 5,04]	0,023
Лейкоциты, $\times 10^9$/л	10,2 [7,60; 13,8]	8,20 [6,43; 11,6]	0,002
СОЭ, мм/ч	36 [19,5; 53,5]	15 [9,0; 30,0]	<0,001
Азот мочевины, ммоль/л	6,40 [4,70; 8,10]	6,50 [4,57; 8,45]	0,980
АЛТ, Ед/л	21,0 [15,5; 32,0]	22,0 [16,0; 34,5]	0,813
АСТ, Ед/л	26,0 [20,0; 41,0]	23,0 [19,0; 30,3]	0,027
Общий белок, г/л	69,5 [61,2; 75,5]	72,0 [66,8; 75,8]	0,076
Калий, ммоль/л	4,42 [4,20; 4,90]	4,50 [4,28; 4,88]	0,298
Натрий, ммоль/л	141 [140; 144]	142 [139; 144]	0,980
Креатинин, мкмоль/л	91,9 [80,5; 101]	90,6 [79,0; 99,9]	0,501
СКФ, мл/мин/1,73 м^2	68,0 [58,4; 82,0]	70,7 [55,4; 83,3]	0,659
Фибриноген, г/л	3,90 [3,08; 5,70]	3,46 [2,70; 4,32]	0,031
СРБ, мг/л	50,0 [13,00; 111]	26,18 [2,0; 34,3]	0,017
Глюкоза, ммоль/л	5,45 [4,80; 6,50]	5,31 [4,70; 6,35]	0,461
NT-proBNP, пг/мл	938 [478; 1020]	814 [431; 980]	0,236

Примечание: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, Me — медиана, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Таблица 4

ССО в исследуемых группах

Показатель, n (%)	Пневмония, вызванная *P. aeruginosa* (группа I)	Пневмония, вызванная *S. aureus*, *S. pneumoniae* (группа II)	p
Смерть от ССО	13 (11,4)	0 (0)	0,000
ОКС	10 (8,7)	0 (0)	0,002
ТЭЛА	7 (6,1)	4 (3,8)	0,436
Тромбоз вен НК	16 (14)	2 (1,9)	0,001

Примечание: НК — нижние конечности, ОКС — острый коронарный синдром, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

ла 3,90 и 3,46, г/л (p=0,031), тромбоциты 299×10^9/л и 238×10^9/л (p<0,001), лейкоциты $10,2\times10^9$/л и $8,20\times10^9$/л (p=0,002), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 36 и 15 мм/ч, (p<0,001), уровень С-реактивного белка (СРБ) — 50,0 и 26,18 мг/л, соответственно (p=0,017). Плазменные значения NT-proBNP в группах достоверно не различались (таблица 3).

Средняя продолжительность госпитализации составила 20±2,3 сут., время до наступления летального исхода составило в группе I – 9,2±3,1 сут., в группе II летальных исходов не было. За время пребывания пациентов в стационаре ССО достоверно чаще наблюдались у больных с ХСН и пневмонией, вызванной *P. aeruginosa*, чем в группе больных, у которых пневмония была вызвана другими возбудителями. Умерли от ССО 13 (11,4%) больных I группы, ОКС был диагностирован у 10 (8,7%) пациентов только I группы, ТЭЛА — у 7 (6,1%) больных I группы и 4 (3,8%; p=0,436) пациентов II группы, тромбоз вен НК — у 16 (14%) и 2 (1,9%) пациентов, соответственно (p=0,001) (таблица 4).

С помощью многофакторного регрессионного анализа мы провели комплексную оценку влияния пневмонии *P. aeruginosa* на риск развития ССО. Возникновение пневмонии, вызванной *P. aeruginosa*, у больных ХСН увеличивало риск смерти от сердечно-сосудистых причин в 8,843 раза (95% доверительный интервал (ДИ): 1,190-65,699, p=0,005), ОКС в 8,039 раза (95% ДИ: 1,073-60,248, p=0,014), тромбоза вен НК в 9,647 раза (95% ДИ: 1,308-71,153, p=0,004) (рисунок 1).

Обсуждение

В настоящем исследовании было показано, что течение *P. aeruginosa*-ассоциированной пневмонии характеризуется развитием жизнеугрожающих ССО: ОКС, тромбоза вен НК, что увеличивает риск летального исхода. У пациентов с пневмонией, вызванной *P. aeruginosa*, помимо перечисленных ССО, наблюдается более выраженная системная воспалительная реакция, что характеризуется увеличением количества лейкоцитов, тромбоцитов, уровня фибриногена, СРБ и СОЭ.

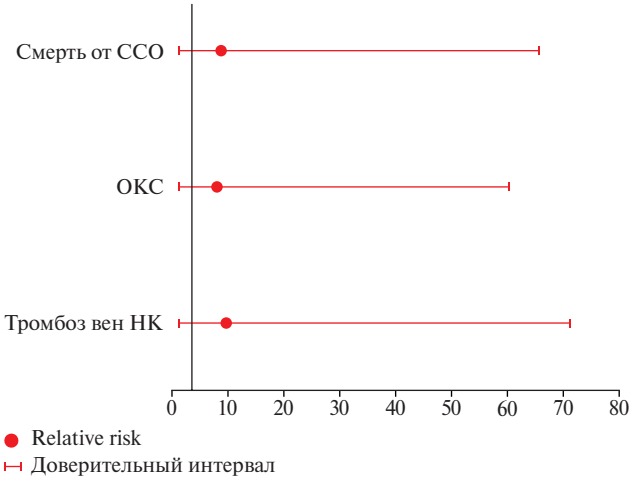


Рис. 1 Влияние пневмонии *P. aeruginosa* на развитие ССО.
Примечание: НК — нижние конечности, ОКС — острый коронарный синдром, ССО — сердечно-сосудистые осложнения.

Несмотря на достижения в разработке новых методов диагностики и лечения, внедрения вакцинопрофилактики, заболеваемость пневмонией у больных ХСН и ассоциированная с ней смертность остаются очень высокими. Процент летального исхода составляет 3% при госпитализации, 23% через 30 сут. и 31% через 1 год [12]. Наиболее частой причиной смерти пациентов данной группы становятся ССО [13].

Доказано, что в развитии ССО у больных ХСН и пневмонией задействовано несколько звеньев патогенеза: выраженный системный воспалительный ответ с повышением уровня провоспалительных цитокинов, СРБ, интерлейкинов и фактора некроза опухоли-α [14]; вентиляционно-перфузионные нарушения с гипоксемией, повышением сывороточных концентраций вазоконстриктора эндотелина-1 и усилением тромбообразования [15]; разрыв атеросклеротической бляшки и образование тромбов *in situ* [16, 17].

Пневмония значительно чаще возникает у больных ССЗ. В исследовании Yeh JJ, et al. (2019), включавшем 56726 пациентов, разделенных на группу с ССЗ и без, было показано, что пневмония, вызванная *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus*, *Klebsiellae pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*, ассоциирована с ХСН, независимо от возраста, пола, сопутствующих заболеваний и применения антибиотиков в анамнезе. Однако заболеваемость пневмонией в группе с ССЗ была особенно высокой среди пожилых пациентов мужского пола и пациентов с сопутствующими заболеваниями. Группа пациентов с ХСН имела самый высокий показатель отношения рисков (HR, hazard ratio) возникновения пневмонии среди пациентов с ССЗ [18].

ХСН является одним из наиболее частых коморбидных заболеваний у пожилых пациентов с пневмонией [9]. Установлено, что у больных, госпитализированных с нарастающими признаками сердечной недостаточности, наличие пневмонии определяет частоту ССО и исходы заболевания. В исследовании Shen L, et al. (2021) было показано, что у пациентов как с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, так и с низкой ФВ ЛЖ заболеваемость пневмонией была намного выше, чем у лиц соответствующего возраста и пола в общей популяции, а возникновение пневмонии было связано со значительно более высокой частотой фатальных осложнений. При этом риск развития ССО оставался высоким на протяжении 3 мес. после перенесенной инфекции, а пневмония в 4 раза увеличивала риск летального исхода [19].

В настоящей работе было доказано, что большое значение в развитии ССО играет возбудитель пневмонии. Наличие у больных ХСН пневмонии, вызванной *P. aeruginosa*, в >8 раз увеличивало риск развития ССО и смерти. При бактериальной инфекции организм хозяина и бактерии вступают в антагонистические отношения: патоген пытается сделать среду хозяина более благоприятной для выживания, размножения и распространения. Бактерии используют многочисленные механизмы, направленные на ослабление иммунного ответа хозяина, которые включают активацию различных типов регулируемой гибели клеток.

В последние десятилетия активно обсуждается роль различных форм гибели клеток миокарда и эндотелиальных клеток в патогенезе ССЗ, например, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, миокардита и врожденных пороков сердца [20]. Тяжесть течения *P. aeruginosa*-ассоциированной инфекции может быть связана с отличительным фактором вирулентности, который использует данная бактерия — активацией ферроптоза, что не было обнаружено у других бактерий. При ферроптозе активируется железозависимое перекисное окисление липидов, что приводит к гибели клетки. На данный момент доказана роль ферроптоза в развитии различных патологических состояний, включая ССЗ, бронхолегочные заболевания и бактериальные инфекции [21].

Заключение

Пациенты с *P. aeruginosa*-ассоциированной пневмонией в большей степени подвергнуты риску развития ССО и летального исхода, чем пациенты с пневмонией, вызванной основным возбудителем внебольничной пневмонии *S. pneumoniae*, и одним из главных возбудителей внутрибольничной пневмонии *S. aureus*.

Возникновение пневмонии, вызванной *P. aeruginosa*, у больных ХСН увеличивало риск смерти от сердечно-сосудистых причин в 8,843 раза, ОКС в 8,039 раза, тромбоза вен НК в 9,647 раза.

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

Литература/References

1. Chulkov VS, Gavrilova ES, Chulkov VS, et al. Primary prevention of cardiovascular disease: focus on improving behavioral risk factors. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(3S):4278. (In Russ.) Чулков В.С., Гаврилова Е.С., Чулков В.С. и др. Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: акцент на коррекцию поведенческих факторов риска. Российский кардиологический журнал. 2021;26(3S):4278. doi:10.15829/1560-4071-2021-4278.
2. Podzolkov VI, Dragomiretskaya NA, Stolbova SK, et al. Associations of NT-proBNP and hepcidin levels with clinical and laboratory parameters in patients with heart failure with various severity of left ventricular systolic dysfunction. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(4):2587. (In Russ.) Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А., Столбова С.К. и др. Ассоциации уровней NT-proBNP и гепсидина с клинико-лабораторными параметрами у больных хронической сердечной недостаточностью с разной степенью систолической дисфункции левого желудочка. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(4):2587. doi:10.15829/1728-8800-2020-2587.
3. Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologiia. 2018;58(6S):8-158. (In Russ.) Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН — РКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8-158. doi:10.18087/cardio.2475.
4. Arutyunov AG, Dragunov DO, Arutyunov GP, et al. First Open Study of Syndrome of Acute Decompensation of Heart Failure and Concomitant Diseases in Russian Federation: Independent Registry ORAKUL. Kardiologiia. 2015;55(5):12-21. (In Russ.) Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П. и др. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ. Кардиология. 2015;55(5):12-21. doi:10.18565/cardio.2015.5.12-21.
5. Polyakov DS, Fomin IV, Valikulova FYu, et al. Evaluation of the impact of community-acquired pneumonia on short-term and long-term prognosis in a patient with chronic decompensated heart failure. Terapevticheskii Arkhiv. 2016;88(9):17-22. (In Russ.) Поляков Д.С., Фомин И.В., Валикулова Ф.Ю. и др. Оценка влияния внебольничной пневмонии на краткосрочный и долгосрочный прогноз у больного с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Терапевтический архив. 2016;88(9):17-22. doi:10.17116/terarkh201688917-22.
6. Corrales-Medina VF, Alvarez KN, Weissfeld LA, et al. Association between hospitalization for pneumonia and subsequent risk of cardiovascular disease. JAMA. 2015;313(3):264-74. doi:10.1001/jama.2014.18229.
7. Corrales-Medina VF, Madjid M, Musher DM. Role of acute infection in triggering acute coronary syndromes. Lancet Infect Dis. 2010;10(2):83-92. doi:10.1016/S1473-3099(09)70331-7.
8. Peng Q, Yang Q. Risk factors and management of pulmonary infection in elderly patients with heart failure: A retrospective analysis. Medicine (Baltimore). 2021;100(38):e27238. doi:10.1097/MD.0000000000027238.
9. Bobylev AA, Rachina SA, Avdeev SN, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in patients with chronic heart failure. PULMONOLOGIYA. 2019;29(3):293-301. (In Russ.) Бобылев А.А., Рачина С.А., Авдеев С.Н. и др. Этиология внебольничной пневмонии у лиц с хронической сердечной недостаточностью. Пульмонология. 2019;29(3):293-301. doi:10.18093/0869-0189-2019-29-3-293-301.
10. Russian Society of Cardiology (RSC) 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
11. Yakovlev SV, Zhuravleva MV, Protsenko DN, et al. Antibiotic stewardship program for inpatient care. Clinical guidelines for Moscow hospitals. Consilium Medicum. 2017;19(7-1):15-51. WEB. (In Russ.) Яковлев С.Я., Журавлева М.В., Проценко Д.Н. и др. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Методические рекомендации для лечебно-профилактических учреждений Москвы. Consilium Medicum. 2017;19(7-1):15-51.
12. GBD 2016 Lower Respiratory Infections Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Infect Dis. 2018;18(11):1191-210. doi:10.1016/S1473-3099(18)30310-4.
13. Desai A, Aliberti S, Amati F, et al. Cardiovascular Complications in Community-Acquired Pneumonia. Microorganisms. 2022;10(11):2177. doi:10.3390/microorganisms10112177.
14. Chuchalin AG, Sinopal'nikov AI, Kozlov RS, et al. Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and prevention of severe community-acquired pneumonia in adults. Consilium Medicum. 2015;17(3):8-37. (In Russ.) Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. Consilium Medicum. 2015;17(3):8-37. doi:10.26442/2075-1753_2015.3.8-37.
15. Mirsaeidi M, Peyrani P, Aliberti S, et al. Thrombocytopenia and thrombocytosis at time of hospitalization predict mortality in patients with community-acquired pneumonia. Chest. 2010;137(2):416-20. doi:10.1378/chest.09-0998.
16. Prina E, Ferrer M, Ranzani OT, et al. Thrombocytosis is a marker of poor outcome in community-acquired pneumonia. Chest. 2013;143(3):767-75. doi:10.1378/chest.12-1235.
17. Aliberti S, Ramirez JA. Cardiac diseases complicating community-acquired pneumonia. Curr Opin Infect Dis. 2014;27(3):295-301. doi:10.1097/QCO.0000000000000055.
18. Yeh JJ, Lin CL, Kao CH. Relationship between pneumonia and cardiovascular diseases: A retrospective cohort study of the general population. Eur J Intern Med. 2019;59:39-45. doi:10.1016/j.ejim.2018.08.003.
19. Shen L, Jhund PS, Anand IS, et al. Incidence and Outcomes of Pneumonia in Patients With Heart Failure. J Am Coll Cardiol. 2021;77(16):1961-73. doi:10.1016/j.jacc.2021.03.001.
20. Zhou L, Sun J, Gu L, et al. Programmed Cell Death: Complex Regulatory Networks in Cardiovascular Disease. Front Cell Dev Biol. 2021;9:794879. doi:10.3389/fcell.2021.794879.
21. Podzolkov VI, Tarzimanova AI, Ponomareva LA, et al. Ferroptosis-associated lesion as a potential target for cardiovascular disease: A review. Terapevticheskii arkhiv. 2022;94(12):1421-5. (In Russ.) Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Пономарева Л.А. и др. Ферроптоз-ассоциированное повреждение как потенциальная мишень в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Терапевтический архив. 2022;94(12):1421-5. doi:10.26442/00403660.2022.12.201996.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(3):3733.
doi:10.15829/1728-8800-2024-3733
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

Оценка биомаркеров воспаления и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний при избыточной массе тела и ожирении

Муркамилов И. Т.[1,2], Айтбаев К. А.[3], Фомин В. В.[4], Муркамилова Ж. А.[2], Юсупова З. Ф.[5], Юсупова Т. Ф.[5], Юсупов Ф. А.[5]

[1]Кыргызская государственная медицинская академия им. И. К. Ахунбаева. Бишкек, Кыргызстан; [2]ГОУ ВПО "Кыргызско-Российский славянский университет". Бишкек, Кыргызстан; [3]НИИ молекулярной биологии и медицины. Бишкек, Кыргызстан; [4]ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)". Москва, Россия; [5]Ошский государственный университет. Ош, Кыргызстан

Цель. Изучение биомаркеров воспаления у лиц с избыточной массой тела (ИзбМТ) и ожирением.

Материал и методы. Включены 180 человек с ИзбМТ или ожирением. У всех пациентов определяли антропометрические и биохимические параметры. Исследовали концентрации С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, интерлейкина (ИЛ)-6, ИЛ-10, фактора некроза опухолей альфа (ФНО-α).

Результаты. Установлены значимые корреляционные связи: ИЛ-6 — с уровнями центрального аортального давления, систолического и диастолического артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), глюкозы, мочевой кислоты, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП); ФНО-α — с концентрациями мочевой кислоты, триглицеридов, цистатина С, креатинина и скоростью клубочковой фильтрации; СРБ — с показателями индекса массы тела, диастолического АД, ЧСС, мочевой кислоты, ХС ЛНП, цистатина С. Установлена статистически значимая корреляционная взаимосвязь ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО-α со степенью экскреции белка с мочой.

Заключение. У лиц с ИзбМТ или ожирением выявлена прямая корреляция сывороточной концентрации ИЛ-6 с уровнями АД, ЧСС, липидов, углеводов, мочевой кислоты и протеинурии. При наличии ИзбМТ или ожирения имеет прямую корреляцию сывороточный уровень ФНО-α с гиперурикемией, гиперфибриногенемией, гипертриглицеридемией, протеинурией и сниженной фильтрационной функцией почек, а уровень СРБ связан с ростом показателей диастолического АД, ЧСС, мочевой кислоты, фибриногена, ХС ЛНП и цистатина С.

Ключевые слова: биомаркеры воспаления, избыточная масса тела, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 11/09-2023
Рецензия получена 26/09-2023
Принята к публикации 16/01-2024

CC BY 4.0

Для цитирования: Муркамилов И. Т., Айтбаев К. А., Фомин В. В., Муркамилова Ж. А., Юсупова З. Ф., Юсупова Т. Ф., Юсупов Ф. А. Оценка биомаркеров воспаления и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний при избыточной массе тела и ожирении. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(3):3733. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3733. EDN VGXGTN

Assessment of inflammatory biomarkers and risk factors for cardiovascular diseases in overweight and obesity

Murkamilov I. T.[1,2], Aitbaev K. A.[3], Fomin V. V.[4], Murkamilova Zh. A.[2], Yusupova Z. F.[5], Yusupova T. F.[5], Yusupov F. A.[5]

[1]Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy. Bishkek, Kyrgyzstan; [2]Kyrgyz-Russian Slavic University. Bishkek, Kyrgyzstan; [3]Research Institute of Molecular Biology and Medicine. Bishkek, Kyrgyzstan; [4]I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia; [5]Osh State University. Osh, Kyrgyzstan

Aim. To study biomarkers of inflammation in overweight and obese individuals.

Material and methods. A total of 180 people with overweight or obesity were included. Anthropometric and biochemical parameters were determined in all patients. The concentrations of C-reactive protein (CRP), fibrinogen, interleukin (IL)-6, IL-10, and tumor necrosis factor alpha (TNF-α) were studied.

Results. The following significant correlations have been established: IL-6 — with the levels of central aortic pressure, systolic and diastolic blood pressure (BP), heart rate (HR), levels of glucose, uric acid, low-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: murkamilov.i@mail.ru

[Муркамилов И. Т.* — д.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, профессор кафедры терапии № 2, ORCID: 0000-0001-8513-9279, Айтбаев К. А. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией патологической физиологии, ORCID: 0000-0003-4973-039X, Фомин В. В. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, проректор по инновационной и клинической деятельности, зав. кафедрой факультетской терапии № 1, ORCID: 0000-0002-2682-4417, Муркамилова Ж. А. — заочный аспирант кафедры терапии № 2, ORCID: 0000-0002-7653-0433, Юсупова З. Ф. — студентка 3-го курса медицинского факультета, ORCID: 0000-0001-7621-1128, Юсупова Т. Ф. — студентка 6-го курса медицинского факультета, ORCID: 0000-0002-8502-2203, Юсупов Ф. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и психиатрии, ORCID: 0000-0003-0632-6653].

density lipoprotein cholesterol (LDL-C); TNF-α — with concentrations of uric acid, triglycerides, cystatin C, creatinine and glomerular filtration rate; CRP — with body mass index, diastolic BP, heart rate, levels of uric acid, LDL-C, cystatin C. A significant correlation of IL-6, IL-10 and TNF-α with the proteinuria level was established.

Conclusion. In individuals with overweight or obesity, a direct correlation was found between serum concentrations of IL-6 and levels of BP, heart rate, lipids, carbohydrates, uric acid and proteinuria. In overweight or obesity, the serum TNF-α level has a direct correlation with hyperuricemia, hyperfibrinogenemia, hypertriglyceridemia, proteinuria and reduced renal filtration function, and the level of CRP is associated with an increase in diastolic BP, heart rate, uric acid, fibrinogen, LDL-C and cystatin C.

Keywords: inflammatory biomarkers, overweight, obesity, cardiovascular diseases.

Relationships and Activities: none.

Murkamilov I. T.* ORCID: 0000-0001-8513-9279, Aitbaev K. A. ORCID: 0000-0003-4973-039X, Fomin V. V. ORCID: 0000-0002-2682-4417, Murkamilova Zh. A. ORCID: 0000-0002-7653-0433, Yusupova Z. F. ORCID: 0000-0001-7621-1128, Yusupova T. F. ORCID: 0000-0002-8502-2203, Yusupov F. A. ORCID: 0000-0003-0632-6653.

*Corresponding author: murkamilov.i@mail.ru

Received: 11/09-2023
Revision Received: 26/09-2023
Accepted: 16/01-2024

For citation: Murkamilov I. T., Aitbaev K. A., Fomin V. V., Murkamilova Zh. A., Yusupova Z. F., Yusupova T. F., Yusupov F. A. Assessment of inflammatory biomarkers and risk factors for cardiovascular diseases in overweight and obesity. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(3):3733. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3733. EDN VGXGTN

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое АД, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИзбМТ — избыточная масса тела, ИЛ — интерлейкин, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МК — мочевая кислота, САД — систолическое АД, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, ФНО-α — фактор некроза опухолей альфа, ХС — холестерин, ЦАД — центральное аортальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Избыточная масса тела (ИзбМТ) и ожирение являются ведущими причинами повышенной заболеваемости и смертности населения от сердечно-сосудистых заболеваний.
- У лиц с ИзбМТ или ожирением одним из механизмов формирования сердечно-сосудистого риска служит дисбаланс биомаркеров воспаления.

Что добавляют результаты исследования?

- При ИзбМТ и ожирении сывороточная концентрация интерлейкина-6 связана с уровнем артериального давления и частотой сердечных сокращений, концентрацией глюкозы, мочевой кислоты и протеинурией. Между сывороточной концентрацией фактора некроза опухоли-α и уровнем диастолического артериального давления, частотой сердечных сокращений, содержанием мочевой кислоты, триглицеридов, С-реактивного белка, холестерина липопротеинов низкой плотности, цистатина С и протеинурией выявлена положительная взаимосвязь, а со скоростью клубочковой фильтрации — отрицательная связь.

Key messages

What is already known about the subject?

- Overweight and obesity are the leading causes of increased morbidity and cardiovascular mortality in the population.
- In people with overweight or obesity, one of the mechanisms for cardiovascular risk formation is an imbalance of inflammatory biomarkers.

What might this study add?

- In overweight and obesity, serum interleukin-6 concentrations are associated with BP and heart rate, levels of glucose, uric acid and proteinuria. There was a positive relationship between the serum concentration of tumor necrosis factor-α and diastolic BP, heart rate, uric acid, triglycerides, C-reactive protein, low-density lipoprotein cholesterol, cystatin C and proteinuria, and a negative relationship with glomerular filtration rate.

Введение

В настоящее время в различных странах мира, независимо от экономической ситуации, регистрируется увеличение числа лиц, страдающих избыточной массой тела (ИзбМТ) и ожирением [1]. По данным литературы, в России на конец 2016г зарегистрировано 23,5 млн лиц с ожирением [2]. В мире ИзбМТ имеют ~2,2 млрд человек и свыше 712 млн страдают ожирением [3]. По прогнозам зарубежных исследователей к 2030г количество людей с ожирением может превысить 1,1 млрд [4]. По мере накопления жировой ткани риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) увеличивается, поэтому ИзбМТ и ожирение рассматриваются в качестве потенциальных факторов риска как формирования инсулинорезистентности и разви-

тия сахарного диабета (СД) 2 типа, так и возникновения и прогрессирования ССЗ [5]. Проведенные исследования показали, что жировую ткань можно рассматривать как эндокринный и паракринный орган [2, 3, 6], из чего следует, что избыточное накопление жировой ткани во внутренних органах может оказывать разностороннее влияние. Об этом свидетельствует тот факт, что показатель индекса массы тела (ИМТ) не всегда полностью прогнозирует риск развития ССЗ. К тому же, не у всех людей с ИзбМТ или ожирением выявляются другие факторы риска развития ССЗ. Эти данные послужили аргументом для формирования в клинической медицине представления о так называемом метаболически здоровом ожирении и типах ожирения в зависимости от локализации жировой ткани. Наряду с этим, клинико-эпидемиологические исследования продемонстрировали потенциальную роль биомаркеров воспаления в формировании сердечно-сосудистого риска (ССР) у лиц с ИзбМТ или ожирением [7]. Настоящее исследование посвящено изучению роли некоторых биомаркеров воспаления у лиц с ИзбМТ или ожирением.

Цель — изучение биомаркеров воспаления у лиц с ИзбМТ или ожирением.

Материал и методы

Проведено одномоментное исследование на базе Национального госпиталя Министерства здравоохранения Кыргызской Республики. Критерием включения в исследование служили пациенты с ИзбМТ или ожирением. Всего в исследование включено 180 пациентов, из них 89 мужчин и 91 женщина. Средний возраст участников исследования равнялся 55,1±11,2 лет, минимальный возраст 21 год, максимальный — 79 лет. За ИзбМТ принимали показатель ИМТ в пределах 25,00-29,99 кг/м^2. Значение ИМТ ⩾30,00 кг/м^2 рассматривалось как ожирение. По цифре ИМТ определяли следующие степени ожирения. Ожирение I ст. ИМТ =30,00-34,99 кг/м^2; ожирение II ст. ИМТ =35,00-39,99 кг/м^2; ожирение III ст. ИМТ ⩾40,00 кг/м^2. С учетом показателя ИМТ обследованные участники были распределены на две сопоставимые по полу и возрасту подгруппы: 1-я подгруппа — лица с ИзбМТ (при ИМТ =25,00-29,99 кг/м^2, n=87); 2-я подгруппа — лица с ожирением (при ИМТ ⩾30,00 кг/м^2, n=93).

На первом этапе осуществлялось подписание информированного согласия, после которого всем участникам были проведены антропометрические и лабораторное исследования. Общеклиническая часть исследования включала: сбор жалоб, анамнеза (прием глюкокортикоидов, биологически активных добавок, характер питания, пищевое поведение и т.д.), измерение центрального аортального давление (ЦАД, мм рт.ст.) с помощью прибора "АнгиоСкан", Россия, систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления (АД, мм рт.ст.) с помощью аппарата Короткова, частоты сердечных сокращений (ЧСС, уд./мин) в покое, а также роста (см) и веса (кг) каждого участника. Вычисляли показатель ИМТ по формуле Кетле: индекс Кетле (кг/м^2) = вес (кг) : рост (м^2). Различали следующие типы нарушения жирового обмена: ИзбМТ (ИМТ 25,0-29,9 кг/м^2); ожирение I ст. (ИМТ 30,0-34,9 кг/м^2); ожирение II ст. (ИМТ 35,0-39,9 кг/м^2); ожирение III ст. (ИМТ ⩾40,0 кг/м^2). Лабораторные тесты включали оценку параметров периферической крови (гемоглобин (Hb), эритроциты, тромбоциты) и биохимические исследования (общий холестерин (ХС), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП), триглицериды (ТГ), глюкоза, мочевая кислота (МК), креатинин, цистатин С). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) с использованием уровня сывороточного креатинина [8]. Исследовали также утреннюю порцию мочи на предмет наличия протеинурии. Оценивали концентрации провоспалительных цитокинов — интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) и антивоспалительного цитокина ИЛ-10, а также С-реактивного белка (СРБ) и фибриногена крови. Согласно данным фирмы-изготовителя соответствующих наборов реактивов, уровень ИЛ-6, ФНО-α и ИЛ-10 считался повышенным при значении 10 пг/мл, 6 пг/мл и 31 пг/мл, соответственно. Концентрации СРБ >5 мг/л, а фибриногена ⩾4,0 г/л рассматривались как высокие. За патологическую экскрецию белка принимали случаи выявления её в общем анализе мочи >100 мг в образце. Стадии хронической болезни почек оценивали в соответствии с классификацией научного общества нефрологов Российской Федерации [8]. Анализировали следующие факторы риска ССЗ: артериальную гипертензию (АГ), диагностируемую при уровне АД ⩾140/90 мм рт.ст. или АД <140/90 на фоне гипотензивной терапии; гиперурикемию — при концентрации МК в крови >0,36 ммоль/л для женщин и >0,42 ммоль/л для мужчин; гиперхолестеринемию при уровне общего ХС ⩾5,0 ммоль/л; ХС ЛНП ⩾3,0 ммоль/л; гипертриглицеридемию при ТГ ⩾1,7 ммоль/л; гипергликемии при уровне глюкозы плазмы крови натощак ⩾6,1 ммоль/л.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью лицензионного пакета программ Statistica 10.0, Statsoft (США). При сравнении показателей учитывали нормальность распределения признака в подгруппах с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для описательной статистики количественных показателей использовали среднее, стандартное отклонение; для описания качественных показателей использовали относительные и абсолютные частоты. При непараметрическом распределении рассчитывали медиану и интерквартильный размах [Me (Q25;Q75)]. Оценку корреляции индексов между собой осуществляли с помощью вычисления коэффициента корреляции Спирмена (r). Различия между изучаемыми подгруппами оценивали по параметрическим (t-критерий Стьюдента для независимых выборок) и непараметрическим (U-критерий Манна-Уитни) критериям для количественных величин. При сравнении распределений качественных признаков были использованы критерии Фишера. Нулевая гипотеза при сравнении групп отклонялась при уровне значимости <0,05.

Результаты

В проведенном исследовании анализировались данные 180 пациентов (89 мужчин и 91 женщина) с ИзбМТ или ожирением. Клиническая характери-

стика ассоциированных заболеваний у пациентов в исследуемых группах представлена в таблице 1. В целом, среди всех обследованных лиц с ИзбМТ или ожирением чаще регистрировались АГ, ишемическая болезнь сердца (ИБС), коморбидные заболевания и СД 2 типа. Как показал внутригрупповой анализ (таблица 1), численность лиц с СД 2 типа и коморбидными заболеваниями оказалась значимо выше среди пациентов с ожирением, чем у лиц с ИзбМТ. Во 2-й подгруппе частота ожирения I, II и III ст. составила 72,0, 15,0 и 13,0%, соответственно.

Примечательно, что сравниваемые подгруппы по возрасту, ЧСС, уровню ДАД, параметрам периферической крови, концентрации в крови СРБ, фибриногена, цистатина С, общего ХС, ХС ЛВП, ТГ, СКФ и экскреции белка с мочой существенно не различались (таблица 2). Согласно критериям деления, обследованные пациенты по величине ИМТ, площади поверхности тела, уровням центрального аортального давления (ЦАД) и САД различались значимо. У лиц с ожирением содержание глюкозы, МК и креатинина крови были существенно выше по сравнению с пациентами с ИзбМТ. Концентрация ХС ЛНП была значимо выше у лиц с ИзбМТ.

В таблице 3 представлены уровни цитокинов у обследованных пациентов. Уровень ФНО-α в сыворотке оказался значимо выше у пациентов с ожирением по сравнению с лицами ИзбМТ. По содержанию антивоспалительного (ИЛ-10) и воспалительного (ИЛ-6) цитокинов исследуемые подгруппы существенно не различались.

Повышенная ЧСС (⩾80 уд./мин) в покое существенно чаще регистрировалась среди пациентов с ожирением по сравнению с лицами, страдающими ИзбМТ. Частота нарушений липидного обмена у лиц с ИзбМТ и ожирением составила: 44,8 и 33,3% — для уровня общего ХС ⩾5,0 ммоль/л; 37,9 и 45,1% для ХС ЛНП ⩾3,0 ммоль/л; 26,4 и 48,3% ($p<0,05$) для ТГ ⩾1,7 ммоль/л. Частота повышенных уровней СРБ и глюкозы крови, а также протеинурии была несколько выше у лиц с ожирением, однако различия не достигли статистической значимости. Как показано в таблице 4, в подгруппе пациентов с ожирением повышенная концентрация ИЛ-6 выявлена в 30,1% случаев. Доля лиц с повышенными уровнями ФНО-α и ИЛ-10 в изучаемых подгруппах не была высокой. При анализе экскреторной функции почек выяснилось, что численность пациентов со сниженной СКФ <60 мл/мин значимо чаще отмечалась во 2-й подгруппе, т.е. при ожирении. Следовательно, гиперурикемия, как проявление почечной недостаточности, существенно чаще встречалась у лиц с ожирением. Распространенность анемического синдрома у лиц с ИзбМТ и с ожирением составила 20,6 и 23,6%, соответственно.

В таблице 5 представлены результаты анализа корреляционных связей между биомаркерами вос-

Таблица 1

Сравнительная характеристика ассоциированных заболеваний у пациентов с ИзбМТ и ожирением, n (%)

Нозология	ИзбМТ, n=87	Ожирение, n=93
АГ	54 (62,0)	69 (74,1)
СД 2 типа	10 (11,4)	27 (29,0)*
ИБС	28 (32,1)	34 (36,5)
Бронхообструктивные заболевания	9 (10,3)	18 (19,3)
Хроническая ишемия мозга	2 (2,2)	3 (3,2)
Мочекаменная болезнь	3 (3,4)	12 (12,9)
АГ + СД 2 типа + ИБС	19 (21,8)	38 (40,8)*
Ожирение I ст.	–	67 (72,0)
Ожирение II ст.	–	14 (15,0)
Ожирение III ст.	–	12 (13,0)

Примечание: * — $p<0,05$. АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИзбМТ — избыточная масса тела, СД — сахарный диабет, n — число участников.

Таблица 2

Клинические и лабораторные показатели обследованных пациентов с ИзбМТ и ожирением

Показатель	ИзбМТ, n=87	Ожирение, n=93
Средний возраст, лет	54,4±11,1	55,8±11,4
Мужчины, n	46	43
Женщины, n	41	50
ИМТ, кг/м^2	27,5±1,4	34,5±4,6*
Площадь поверхности тела, м^2	1,88±0,16	2,03±0,18*
ЧСС, уд./мин	78±14	84±12
ЦАД, мм рт.ст.	136±22	143±24*
САД, мм рт.ст.	138±22	145±23*
ДАД, мм рт.ст.	88±12	91±12
Гемоглобин, г/л	134,4±26,4	135,5±28,3
Эритроциты, ×10^{12}/л	4,49±0,85	4,63±0,75
Тромбоциты, ×10^9/л	263,1±84,3	270,3±71,4
Глюкоза, ммоль/л	5,70±2,09	7,13±2,84*
Мочевая кислота	0,42±0,01	0,49±0,09*
СРБ, мг/л	1,7 (0,6;5,0)	2,8 (1,5;8,2)
Фибриноген, г/л	3,3 (2,9;3,7)	3,6 (2,6;4,3)
Креатинин, мкмоль/л	74,3 (64,3;91,0)	89,0 (66,8;131,0)*
Цистатин С, мг/л	1,1 (0,9;1,4)	1,2 (0,9;2,0)
Общий ХС, ммоль/л	5,09±1,32	4,81±1,17
ХС ЛНП, ммоль/л	3,36±1,11*	2,95±0,95
ТГ, ммоль/л	1,5 (1,0;2,3)	1,6 (1,1;2,4)
ХС ЛВП, ммоль/л	1,07±0,27	1,03±0,26
СКФ по CKD-EPI	66,5±23,6	61,2±24,7
Протеинурия, г/л	0,13 (0,3;1,3)	0,50 (0,6;2,3)

Примечание: * — $p<0,05$. ДАД — диастолическое артериальное давление, ИзбМТ — избыточная масса тела, ИМТ — индекс массы тела, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛВП — липопротеины высокой плотности, САД — систолическое артериальное давление, СРБ — С-реактивный белок, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, ЦАД — центральное аортальное давление, CKD-EPI — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

Таблица 3

Сравнительная характеристика цитокинового профиля у пациентов с ИзбМТ и ожирением

Показатель	ИзбМТ, n=87	Ожирение, n=93
ИЛ-6, пг/мл	2,43 (1,31;6,45)	2,34 (1,35;5,59)
ИЛ-10, пг/мл	2,47 (0,73;6,47)	3,49 (0,78;8,33)
ФНО-α, пг/мл	0,60 (0,28;1,95)	1,28 (0,45;2,72)*

Примечание: * — p<0,05. ИзбМТ — избыточная масса тела, ИЛ — интерлейкин, ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа.

Таблица 4

Сравнительная клинико-лабораторная характеристика факторов риска ССЗ и почечных заболеваний у пациентов с ИзбМТ и ожирением

Показатель, n (%)	ИзбМТ, n=87	Ожирение, n=93
ЧСС ⩾80 уд./мин в покое	33 (37,9)	49 (52,6)*
Общий ХС ⩾5,0 ммоль/л	39 (44,8)	31 (33,3)
ХС ЛНП ⩾3,0 ммоль/л	33 (37,9)	42 (45,1)
ТГ ⩾1,7 ммоль/л	23 (26,4)	45 (48,3)*
Глюкоза ⩾6,1 ммоль/л	11 (12,6)	19 (20,4)
ИЛ-6 >10 пг/мл	5 (5,7)	28 (30,1)*
ФНО-α >6 пг/мл	7 (8,0)	8 (8,6)
ИЛ-10 >30 пг/мл	5 (5,7)	2 (2,1)
СКФ <60 мл/мин	23 (26,4)	42 (45,1)*
СРБ >5,0 мг/л	11 (12,6)	21 (22,5)
Анемия	18 (20,6)	22 (23,6)
Гиперурикемия	15 (17,2)	42 (45,1)*
Протеинурия	15 (17,2)	25 (26,8)

Примечание: * — p<0,05. ИзбМТ — избыточная масса тела, ИЛ — интерлейкин, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СРБ — С-реактивный белок, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТГ — триглицериды, ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа, ХС — холестерин, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 5

Характеристика корреляционных связей между биомаркерами воспаления и факторами ССР у обследованных пациентов (n=180)

Показатель	ИЛ-6	ИЛ-10	ФНО-α	СРБ
	r	r	r	r
ИМТ, кг/м^2	0,00	0,02	0,18	0,23*
ЦАД, мм рт.ст.	0,35*	0,01	0,00	0,13
САД, мм рт.ст.	0,36*	0,02	0,02	0,18
ДАД, мм рт.ст.	0,42*	0,04	0,09	0,31*
ЧСС, уд./мин	0,26*	0,00	0,04	0,02*
Тромбоциты, ×10^9/л	0,15	0,04	0,13	0,19
Глюкоза, ммоль/л	0,26*	0,08	0,17	0,12
Мочевая кислота, ммоль/л	0,45*	0,21	0,38*	0,81*
СРБ, мг/л	0,78*	0,43*	0,02	–
Фибриноген, г/л	0,28	0,41*	0,53*	0,64*
ХС ЛНП, ммоль/л	0,35*	0,04	0,13	0,76*
ТГ, ммоль/л	0,14	0,09	0,28*	0,11
Цистатин С, мг/л	0,15	0,14	0,34*	0,41*
Креатинин, мкмоль/л	0,04	0,08	0,32*	0,02
СКФ, мл/мин	0,11	0,15	-0,48*	0,07
Экскреция белка с мочой, г/л	0,54*	0,47*	0,62*	0,60

Примечание: * — p<0,05. ИзбМТ — избыточная масса тела, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИЛ — интерлейкин, ЛНП — липопротеины низкой плотности, САД — систолическое артериальное давление, СРБ — С-реактивный белок, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, ЧСС — частота сердечных сокращений, ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа, ЦАД — центральное аортальное давление.

паления и клинико-лабораторными параметрами в общей выборке (n=180). Между концентрацией ИЛ-6 и показателями ЦАД, САД, ДАД, ЧСС, глюкозы, МК, СРБ, ХС ЛНП, а также экскреции белка с мочой выявлена статистически значимая положительная взаимосвязь. Кроме того, обнаружена тесная корреляция уровня ИЛ-10 с концентрацией СРБ и фибриногена, а также величиной экскреции белка с мочой. Сывороточная концентрация ФНО-α была положительно и значимо связана с уровнями МК, фибриногена, ТГ, цистатина С, креатинина, экскреции белка с мочой. Отдельно следует подчеркнуть, что между сывороточной концентрацией ФНО-α и расчетной СКФ отмечалась отрицательная взаимосвязь.

Дальнейший анализ взаимосвязи подтвердил наличие значимой корреляции между концентрацией СРБ и величиной ИМТ. Одновременно отмечалась прямая взаимосвязь содержания СРБ в сыворотке крови с уровнями ДАД, ЧСС, МК, фибриногена, ХС ЛНП и цистатина С.

Обсуждение

Результаты настоящего исследования показали, что ИзбМТ и ожирение сопровождаются высокой частотой регистрации АГ, ИБС, коморбидных заболеваний и СД 2 типа. Эти данные согласуются с фактом неуклонного возрастания распространенности ССЗ при ИзбМТ и ожирении [1, 2, 9, 10]. Сниженная продукция оксида азота и накопление в эндотелии сосудов воспалительных цитокинов поддерживают эндотелиальную дисфункцию, способствуя повышению АД [7]. В настоящей работе установлена прямая взаимосвязь сывороточной концентрации ИЛ-6 с показателями ЦАД. Имеются свидетельства того, что высокие концентрации ФНО-α способствуют колебаниям АД, развитию внутрисосудистого тромбоза, нарушению инсулиноопосредованного захвата глюкозы клетками мышечной и печеночной ткани [11]. Данные некоторых исследований позволяют предполагать, что коморбидность при ИзбМТ и ожирении ассо-

циируется с наличием СД 2 типа. Так, в наблюдательном исследовании [12] продемонстрировано, что в 61% случаев СД 2 типа был связан с ИзбМТ и ожирением. Кроме того, по результатам данного исследования даже небольшое увеличение показателя ИМТ влияло на риск развития СД 2 типа. В частности, у лиц женского пола с величиной ИМТ 23-25 кг/м^2 риск развития СД 2 типа был в 3 раза выше по сравнению с женщинами, имеющими ИМТ <23 кг/м^2 [12]. Согласно данным настоящего исследования (таблица 2), средние значения глюкозы венозной крови натощак были значимо выше у лиц с ожирением по сравнению с пациентами, страдающими ИзбМТ; частота гипергликемии составила 12,6% при ИзбМТ и 20,4% при ожирении (таблица 4). У участников исследования с нарушениями жирового обмена регистрировалась прямая взаимосвязь между содержанием глюкозы венозной крови и концентрацией ИЛ-6.

По мере увеличения массы тела параллельно растет масса жировой ткани, что стимулирует синтез воспалительных цитокинов. В рамках настоящего исследования установлено, что в подгруппе пациентов с ожирением "значимо повышенным" оказывается не только уровень МК, но и число лиц с гиперурикемией. Примечательно, что сывороточный уровень МК тесно коррелировал с концентрациями ИЛ-6, ФНО-α и СРБ крови. Ранее сообщалось [13], что уменьшение массы тела сопровождается снижением сывороточного уровня МК за счет увеличения выведения ее почками и частично — за счет угнетения выработки урата. Повышение сывороточного уровня МК на каждый 1 мг/дл сопровождается возрастанием риска смерти от всех причин на 9% и риска развития ССЗ на 20% [14].

Следует помнить, что гиперурикемия часто ассоциируется с другими факторами риска ССЗ. Согласно полученным в настоящей работе данным (таблица 4), увеличение ЧСС ⩾80 уд./мин в покое отмечалось значимо чаще среди лиц с ожирением по сравнению с пациентами с ИзбМТ. В 2018г в европейских рекомендациях по АГ среди факторов, оказывающих негативное влияние на ССР у пациентов с АГ, впервые приводится ЧСС >80 уд./мин в покое [15]. Данные о наличии тесной связи между увеличением ЧСС в покое и известными факторами риска ССЗ, такими как ожирение, АГ, дислипидемия, гиперурикемия и гипергликемия, получены в серии исследований российских авторов [16, 17]. Из таблицы 5 видно, что у лиц с ИзбМТ и с ожирением регистрируется положительная взаимосвязь ЧСС с концентрациями ИЛ-6 и СРБ крови. Стабильное увеличение ЧСС в покое приводит к повреждению эндотелия сосудов и повышает их ригидность. В результате этого эндотелиальные клетки начинают продуцировать провоспалительные соединения, такие как, СРБ, ИЛ-6 и ФНО-α, которые вызывают миграцию в сосудистую стенку моноцитов/макрофагов [18], осуществляющих захват и окисление ЛНП, что приводит к прогрессированию эндотелиальной дисфункции. В результате происходит структурно-функциональная перестройка сосудов и развитие АГ, что может способствовать появлению гиперурикемии через нарушение почечной гемодинамики. Этот факт указывает на один из патогенетических путей формирования дисфункции почек у лиц с ИзбМТ. В настоящей работе среди лиц с ожирением показатели ЦАД, САД, содержания глюкозы, МК и сывороточного креатинина были существенно выше, чем у лиц с ИзбМТ. Следует отметить, что более низкая СКФ у лиц с ожирением статистически значимо не отличалась от таковой при ИзбМТ, хотя доля лиц со сниженной СКФ среди них был значительно выше по сравнению с пациентами с ИзбМТ. Корреляционный анализ (таблица 5) продемонстрировал, что у лиц с ИзбМТ и ожирением степень экскреции белка с мочой тесно связана с концентрациями ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО-α. Протеинурия — важный лабораторный маркер ренальной дисфункции и предиктор ССЗ, вызывает ускорение структурно-функциональных изменений канальцевого аппарата почек, в результате чего снижается фильтрационная функция почек. Под влиянием нефротической протеинурии в уроэпителиальных клетках канальцев экспрессия ФНО-α усиливается, что сопровождается ускоренным развитием фибротических и склеротических изменений почек. По данным настоящего исследования, у лиц с ИзбМТ и с ожирением сывороточная концентрация ФНО-α была отрицательно связана со СКФ (таблица 5). В ранее проведенных нами исследованиях установлены ассоциации воспалительных цитокинов с традиционными факторами риска развития и прогрессирования дисфункции почек [19, 20].

Жировая ткань синтезирует широкий спектр цитокинов, который обеспечивает межклеточное взаимодействие путем формирования цитокинового "хаба". Воспалительным цитокинам свойственны полифункциональность, в связи с чем они могут участвовать, прямо или косвенно, в развитии практически всех патологических процессов. Цитокины запускают процесс воспаления, изменяют обмен липидов и глюкозы, приводя, тем самым, к развитию метаболических расстройств. Показано, что более существенные изменения в системе цитокинового профиля отмечаются у лиц с ожирением [21]. Экспрессия провоспалительных цитокинов при ИзбМТ и ожирении может быть обусловлена тяжестью липидных нарушений и увеличением концентрации ХС ЛНП, что обусловливает проникновение избыточно присутствующих в кровотоке ЛНП в сосудистую стенку. Частота гиперхолестеринемии была немного выше у лиц с ИзбМТ,

а повышенные уровни ХС ЛНП чаще отмечались во 2-й подгруппе, т.е. при ожирении (таблица 4). Стоит заметить, что частота выявления гипертриглицеридемии оказалась существенно выше среди пациентов с ожирением по сравнению с лицами с ИзбМТ. Примечательно, что в представленной выборке (таблица 5) удалось выявить статистически значимые взаимосвязи уровня ХС ЛНП с концентрациями ИЛ-6 и СРБ. Вместе с тем, обнаружена прямая связь между содержанием ТГ и концентрацией ФНО-α.

В результате проникновения макрофагов и моноцитов в жировую ткань при ИзбМТ или ожирении регистрируется экспрессия ИЛ-6 и ФНО-α. Продуцируемый жировой тканью ИЛ-6 выполняет печеночный глюконеогенез, а ФНО-α индуцирует липолиз и способствует развитию инсулинорезистентности.

С учетом вышесказанного, в проведенном исследовании сделана попытка изучить роль биомаркеров воспаления в когорте пациентов с ИзбМТ и ожирением. В таблице 2 показано, что пациентам, страдающим ожирением, свойственны повышенные уровни ЦАД, САД, глюкозы и МК по сравнению с лицами, имеющими ИзбМТ. Существует четкая взаимосвязь повышенного уровня ИЛ-6 с наличием инсулинорезистентности или СД 2 типа. Следует отметить, что сывороточные уровни ИЛ-6 ассоциированы не с ИМТ, а с характером распределения жира в организме. Например, концентрация ФНО-α резко повышена при ожирении; обнаружена прямая связь между экспрессией ФНО-α и величинами отношения окружности талии к окружности бедер и ИМТ, а также снижение экспрессии ФНО-α и его концентрации в крови при уменьшении ИМТ [21]. В целом, среди обследованных пациентов (n=180) повышение сывороточной концентрации ФНО-α отмечалось 8,0% при ИзбМТ и 8,6% — ожирении. Необходимо отметить, что подавление продукции воспалительных цитокинов в целях влияния на каскадный патологический процесс при ожирении считается весьма привлекательным и перспективным подходом в терапии кардио-рено-метаболических заболеваний.

Ограничения исследования. В проведенном исследовании не учитывался прием лекарственных препаратов в терапии АГ, СД 2 типа и ИБС, что могло повлиять на сывороточные уровни цитокинов. Не были также учтены величины окружности талии и бедер; данный факт усложнил проведение всестороннего анализа биомаркеров воспаления, необходимого для достижения поставленной цели.

Заключение

Полученные в ходе настоящего исследования результаты свидетельствуют о том, что у лиц с ИзбМТ и ожирением сывороточная концентрация ИЛ-6 имеет прямую корреляцию с уровнями АД, ЧСС, липидов, углеводов, МК и протеинурией. При наличии ИзбМТ и/или ожирения сывороточный уровень ФНО-α прямо коррелирует с гиперурикемией, гиперфибриногенемией, гипертриглицеридемией, протеинурией и сниженной фильтрационной функции почек, а уровень СРБ связан с ростом показателей ДАД, ЧСС, МК, фибриногена, ХС ЛНП и цистатина С.

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

Литература/References

1. Drapkina OM, Samorodskaya IV. Place of obesity in medical death certificates. Profilakticheskaya Meditsina. 2023;26(8):46-51. (In Russ.) Драпкина О. М., Самородская И. В. Место ожирения в медицинских свидетельствах о смерти. Профилактическая медицина. 2023;26(8):46-51. doi:10.17116/profmed20232608146.
2. Miklishanskaya SV, Mazur NA. Types of obesity and their impact on long-term outcomes in patients with cardiovascular disease. Obesity and metabolism. 2021;18(2):125-31. (In Russ.) Миклишанская С. В., Мазур Н. А. Типы ожирения и их влияние на отдаленные исходы у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Ожирение и метаболизм. 2021;18(2):125-31. doi:10.14341/omet12367.
3. Wu FY, Yin RX. Recent progress in epigenetics of obesity. Diabetol Metab Syndr. 2022;14(1):171. doi:10.1186/s13098-022-00947-1.
4. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. Obes Facts. 2015;8(6):402-24. doi:10.1159/000442721.
5. Jensen JC, Dardari ZA, Blaha MJ, et al. Association of Body Mass Index With Coronary Artery Calcium and Subsequent Cardiovascular Mortality: The Coronary Artery Calcium Consortium. Circ Cardiovasc Imaging. 2020;13(7):e009495. doi:10.1161/CIRCIMAGING.119.009495.
6. Bobkova IN, Gussaova SS, Stavrovskaya EV, Struve AV. Nephrological aspects of surgical weight correction in morbid obesity. Terapevticheskii arkhiv. 2018;90(6):98-104. (In Russ.) Бобкова И. Н., Гуссаова С. С., Ставровская Е. В., Струве А. В. Нефрологические аспекты хирургической коррекции массы тела при морбидном ожирении. Терапевтический архив. 2018;90(6):98-104. doi:10.26442/terarkh201890698-104.
7. Mayoral LP, Andrade GM, Mayoral EP, et al. Obesity subtypes, related biomarkers & heterogeneity. Indian J Med Res. 2020;151(1):11-21. doi:10.4103/ijmr.IJMR_1768_17.
8. Clinical recommendations. Chronic kidney disease (CKD). Nephrology (Saint-Petersburg). 2021;25(5):10-82. (In Russ.) Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). Нефрология. 2021;25(5):10-82.
9. Chumakova GA, Kuznetsova TYu, Druzhilov MA. Diversity of hypertension in obesity. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(4):5360. (In Russ.) Чумакова Г. А., Кузнецова Т. Ю., Дружилов М. А. Многоликость артериальной гипертензии

при ожирении. Российский кардиологический журнал. 2023; 28(4):5360. doi:10.15829/1560-4071-2023-5360.

10. Shalnova SA, Deev AD, Balanova YuA, et al. Twenty years trends of obesity and arterial hypertension and their association in Russia. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(4):4-10. (In Russ.) Шальнова С. А., Деев А. Д., Баланова Ю. А. и др. Двадцатилетние тренды ожирения и артериальной гипертонии и их ассоциации в России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(4):4-10. doi:10.15829/1728-8800-2017-4-4-10.
11. Gusova ZR, Vorobyev SV, Khripun IA, et al. On the role of cytokines in the pathogenesis of metabolic disorders and androgen deficiency in men with obesity and metabolic syndrome. Fundamental research. 2014;(10-6):1227-33. (In Russ.) Гусова З. Р., Воробьев С. В., Хрипун И. А. и др. О роли цитокинов в патогенезе метаболических нарушений и андрогенного дефицита у мужчин с ожирением и метаболическим синдромом. Фундаментальные исследования. 2014;(10-6):1227-33.
12. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. N Engl J Med. 2001;345(11):790-7. doi:10.1056/NEJMoa010492.
13. Panevin TS, Eliseev MS, Shestakova MV. The effect of bariatric surgery on purine metabolism and gout. Obesity and metabolism. 2020;17(2):138-46. (In Russ.) Паневин Т. С., Елисеев М. С., Шестакова М. В. Влияние хирургического лечения ожирения на пуриновый обмен и подагру. Ожирение и метаболизм. 2020;17(2):138-46.
14. Eliseeva ME, Eliseev MS. The Role of Hyperuricemia in Human Morbidity, and Treatment Options. Doctor.Ru. 2019;(2):47-54. (In Russ.) Елисеева М. Е., Елисеев М. С. Значение гиперурикемии в развитии заболеваний человека и методы ее коррекции. Доктор.Ру. 2019;(2):47-54. doi:10.31550/1727-2378-2019-157-2-47-54.
15. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. Authors/Task Force Members. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. J Hypertens. 2018;36(10):1953-2041. doi:10.1097/HJH.0000000000001940.
16. Boytsov SA, Karpov YuA, Ostroumova OD, et al. The role of activation of the sympathetic nervous system in the treatment of arterial hypertension. Focus on the patient with an increased heart rate. Expert opinion. Atmosphere. Cardiology news. 2020;(1):20-8. (In Russ.) Бойцов С. А., Карпов Ю. А., Остроумова О. Д. и др. Роль активации симпатической нервной системы в лечении артериальной гипертонии. Фокус на пациента с повышенной частотой сердечных сокращений. Экспертное мнение. Атмосфера. Новости кардиологии. 2020;(1):20-8.
17. Shalnova SA, Deev AD, Oganov RG, et al. Pulse rate and cardiovascular mortality of men and women in russia. the results of epidemiological studies. Kardiologiia. 2005;45(10):45-50. (In Russ.) Шальнова С. А., Деев А. Д., Оганов Р. Г. и др. Частота пульса и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования. Кардиология. 2005;45(10):45-50.
18. Wu H, Ballantyne CM. Metabolic Inflammation and Insulin Resistance in Obesity. Circ Res. 2020;126(11):1549-64. doi:10.1161/CIRCRESAHA.119.315896.
19. Murkamilov I, Sabirov I, Aitbaev K, Fomin VV. The role of proinflammatory cytokines in the development of renal dysfunction. Vrach. 2020;31(2):33-7. (In Russ.) Муркамилов И., Сабиров И., Айтбаев К., Фомин В. Роль провоспалительных цитокинов в развитии почечной дисфункции. Врач. 2020;31(2):33-7. doi:10.29296/25877305-2020-02-07.
20. Murkamilov IT. The bi-directional effect of markers of inflammation and a decrease in glomerular filtration rate in chronic kidney disease. Klin Lab Diagn. 2022;67(1):37-42. (In Russ.) Муркамилов И. Т. Двунаправленное влияние маркеров воспаления и снижения скорости клубочковой фильтрации при хронической болезни почек. Клиническая лабораторная диагностика. 2022;67(1):37-42. doi:10.51620/0869-2084-2022-67-1-37-42.
21. Singh S, Facciorusso A, Singh AG, et al. Obesity and response to anti-tumor necrosis factor-α agents in patients with select immune-mediated inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2018;13(5):e0195123. doi:10.1371/journal.pone.0195123.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(3):3899.
doi: 10.15829/1728-8800-2024-3899
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

Роль магнитно-резонансной томографии сердца в оценке вероятности развития различных типов ремоделирования левого желудочка при синдроме некомпактного миокарда с учетом данных генетического анализа

Мершина Е. А.[1], Филатова Д. А.[1], Мясников Р. П.[2], Куликова О. В.[2], Мешков А. Н.[2], Киселева А. В.[2], Синицын В. Е.[1], Харлап М. С.[2]

[1]ФГБОУ ВО "Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова". Москва; [2]ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Анализ данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с контрастированием у пациентов с фенотипическими проявлениями некомпактного миокарда левого желудочка (НКМЛЖ) и генетическими мутациями, вовлеченными в развитие данного заболевания; определение наличия взаимосвязи между мутациями и типами ремоделирования левого желудочка (ЛЖ), а также с рядом других параметров морфологии и функции сердца.

Материал и методы. Из регистра пациентов с НКМЛЖ и их родственников были выбраны пациенты с морфологическими признаками НКМЛЖ и мутациями в 4-х генах, отвечающих за развитие НКМЛЖ: *MYH7*, *MYBPC3*, *TTN*, и генах группы десмина (*DES*, *DSG2*, *DSP* и *DSC2*). Всем пациентам была выполнена МРТ сердца с контрастированием, по результатам которой был определен тип ремоделирования ЛЖ.

Результаты. В исследование было включено 44 пациента, у которых по данным генетического анализа выявлены мутации в саркомерных генах, ответственные за развитие НКМЛЖ; у каждого пациента по результатам МРТ сердца был определен тип ремоделирования ЛЖ. Выявлено, что при наличии у пациентов с НКМЛЖ мутаций в генах *MYBPC3* и *TTN* шанс ремоделирования ЛЖ по дилатационному типу значимо выше. Напротив, при наличии мутации в генах *DES* шанс развития данного типа ремоделирования ЛЖ ниже, при этом отмечаются более "мягкие" морфологические проявления НКМЛЖ.

Заключение. Комбинация данных МРТ сердца и генетического анализа улучшает морфофункциональную стратификацию пациентов с НКМЛЖ.

Ключевые слова: некомпактный миокард левого желудочка, магнитно-резонансная томография, полногеномное секвенирование, сердечная недостаточность, нарушение ритма сердца, тромбоэмболия, контрастный препарат.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 17/12-2023
Рецензия получена 29/12-2023
Принята к публикации 15/02-2024

CC BY 4.0

Для цитирования: Мершина Е. А., Филатова Д. А., Мясников Р. П., Куликова О. В., Мешков А. Н., Киселева А. В., Синицын В. Е., Харлап М. С. Роль магнитно-резонансной томографии сердца в оценке вероятности развития различных типов ремоделирования левого желудочка при синдроме некомпактного миокарда с учетом данных генетического анализа. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2024;23(3):3899. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3899. EDN USMZSQ

Role of cardiac magnetic resonance imaging in assessing the risk of various myocardial remodeling types in left ventricular noncompaction: genetic analysis data

Mershina E. A.[1], Filatova D. A.[1], Myasnikov R. P.[2], Kulikova O. V.[2], Meshkov A. N.[2], Kiseleva A. V.[2], Sinitsyn V. E.[1], Kharlap M. S.[2]

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

Aim. To analyze contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging (MRI) in patients with phenotypic manifestations of left ventricular non-compaction (LVNC) and related genetic mutations, as well as to determine the relationship between mutations and types of left ventricular (LV) remodeling and with a number of other morphological and functional cardiac parameters.

Material and methods. From the registry of patients with LVNC and their relatives, patients with morphological signs of LVNC and 4 related

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

[Мершина Е. А. — к.м.н., доцент кафедры лучевой диагностики и терапии, зав. отделением рентгенодиагностики с кабинетами МРТ и КТ Медицинского научно-образовательного центра, ORCID: 0000-0002-1266-4926, Филатова Д. А.* — аспирант кафедры лучевой диагностики и терапии, врач-рентгенолог отделения рентгенодиагностики с кабинетами МРТ и КТ Медицинского научно-образовательного центра, ORCID: 0000-0002-0894-1994, Мясников Р. П. — к.м.н., н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, ORCID: 0000-0002-9024-5364, Куликова О. В. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-1129-6033, Мешков А. Н. — к.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0002-5187-0108, Киселева А. В. — к.б.н., с.н.с. лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0003-3254-1082, Синицын В. Е. — д.м.н., профессор, зав. отделом лучевой диагностики Медицинского научно-образовательного центра, зав. кафедрой лучевой диагностики и терапии факультета фундаментальной медицины, ORCID: 0000-0002-5649-2193, Харлап М. С. — к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, ORCID: 0000-0002-6855-4857].

mutations (*MYH7*, *MYBPC3*, *TTN*, and desmin genes (*DES*, *DSG2*, *DSP* and *DSC2*)). All patients underwent contrast-enhanced cardiac MRI, based on which the type of LV remodeling was determined.

Results. The study included 44 patients who, according to genetic analysis, had mutations in sarcomeric genes responsible for LVNC development. In each patient, the type of LV remodeling was determined based on cardiac MRI results. We found that if patients with LVNC have mutations in the *MYBPC3* and *TTN* genes, the chance of LV dilatation remodeling is significantly higher. On the contrary, in the presence of a *DES* gene mutation, the probability of this LV remodeling is lower, and milder morphological manifestations of LVNC are noted.

Conclusion. The combination of cardiac MRI data and genetic analysis improves the morphological and functional stratification of patients with LVNC.

Keywords: left ventricular non-compaction, magnetic resonance imaging, whole-genome sequencing, heart failure, cardiac arrhythmia, thromboembolism, contrast agent.

Relationships and Activities: none.

Mershina E. A. ORCID: 0000-0002-1266-4926, Filatova D. A.* ORCID: 0000-0002-0894-1994, Myasnikov R. P. ORCID: 0000-0002-9024-5364, Kulikova O. V. ORCID: 0000-0002-1129-6033, Meshkov A. N. ORCID: 0000-0002-5187-0108, Kiseleva A. V. ORCID: 0000-0003-3254-1082, Sinitsyn V. E. ORCID: 0000-0002-5649-2193, Kharlap M. S. ORCID: 0000-0002-6855-4857.

*Corresponding author: dariafilatova.msu@mail.ru

Received: 17/12-2023
Revision Received: 29/12-2023
Accepted: 15/02-2024

For citation: Mershina E. A., Filatova D. A., Myasnikov R. P., Kulikova O. V., Meshkov A. N., Kiseleva A. V., Sinitsyn V. E., Kharlap M. S. Role of cardiac magnetic resonance imaging in assessing the risk of various myocardial remodeling types in left ventricular noncompaction: genetic analysis data. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(3):3899. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3899. EDN USMZSQ

ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ГТ — гипертрофический тип, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ДТ — дилатационный тип, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ММЛЖ — масса миокарда ЛЖ, МРТ — магнитно-резонансная томография, НКМЛЖ — некомпактный миокард левого желудочка, РКМП — рестриктивная кардиомиопатия, ФВ — фракция выброса.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Некомпактный миокард левого желудочка (НКМЛЖ) — это генетически детерминированное состояние с выраженной гетерогенностью, доминирующими являются мутации саркомерных белков.
- Магнитно-резонансная томография является ведущим методом диагностики НКМЛЖ, однако ряд разработанных к настоящему времени визуализирующих критериев не обладает достаточной точностью для однозначного суждения о диагнозе.

Что добавляют результаты исследования?

- Наличие мутаций в генах *MYBPC3* и *TTN* повышает вероятность развития дилатационного типа ремоделирования левого желудочка, что признается фактором плохого прогноза.
- Комбинация данных магнитно-резонансной томографии сердца и генетического анализа улучшает морфофункциональную стратификацию пациентов с НКМЛЖ, поэтому важно проводить генетическое обследование пациентов с НКМЛЖ и их родственников.

Key messages

What is already known about the subject?

- Left ventricular non-compaction (LVNC) is a heterogeneous genetic pathology, the dominant ones being mutations of sarcomeric proteins.
- Magnetic resonance imaging is the leading method for diagnosing LVNC, while a number of imaging criteria developed to date do not have sufficient accuracy for an unambiguous diagnosis.

What might this study add?

- The presence of mutations in the *MYBPC3* and *TTN* genes increases the risk of a dilated left ventricular remodeling, which is recognized as a factor of poor prognosis.
- The combination of cardiac magnetic resonance imaging data and genetic analysis improves the morphological and functional stratification of LVNC patients; therefore, genetic testing of patients with LVNC and their relatives is necessary.

Введение

Некомпактный миокард левого желудочка (НКМЛЖ) — это сравнительно редкий фенотипический вариант строения левого желудочка (ЛЖ), при котором в миокарде ЛЖ четко прослеживаются два слоя: компактный и некомпактный, при этом полость желудочка сообщается с некомпактным слоем, и кровь свободно затекает в межтрабекулярные пространства [1]. При наличии некомпактного слоя миокарда постепенно происходит процесс обеднения капиллярной сети и поступление крови в капиллярное русло происходит непосредственно из полости ЛЖ. Таким образом, со временем нарастает несоответствие между массой миокарда и количеством кровоснабжающих его капилляров, развивается микроциркуляторная не-

достаточность. В итоге, несмотря на отсутствие поражения коронарного русла, перфузия эндокарда снижается [2, 3].

Клиническая картина НКМЛЖ вариабельна: встречаются как случайно выявленные бессимптомные случаи, так и пациенты с терминальной стадией сердечной недостаточности, жизнеугрожающими нарушениями ритма сердца, тромбоэмболическими событиями [4].

Оценка распространенности НКМЛЖ затруднительна ввиду гетерогенности критериев диагностики этого состояния. В литературе сообщается о частоте встречаемости бессимптомной НКМЛЖ в диапазоне от 0,05 до 0,26% среди всех пациентов, которым была выполнена эхокардиография; при этом около трети случаев являются семейными [5-7]. Среди пациентов с сердечной недостаточностью распространенность НКМЛЖ выше и составляет ~3% [8].

Большинство случаев НКМЛЖ имеют генетическую природу, причем многие авторы отмечают выраженную генетическую гетерогенность данного патологического состояния. Впрочем, наиболее распространенными среди генов, предрасполагающих к развитию НКМЛЖ, являются саркомерные гены [9, 10].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца является ведущим методом диагностики НКМЛЖ, для этого разработан ряд морфологических критериев; тем не менее, их корректная трактовка нередко представляет собой сложную задачу из-за наличия данных о недостаточной специфичности ряда критериев. В то же время, МРТ сердца с контрастированием играет важную роль в стратификации риска: показано, что наличие очагового фиброза по данным МРТ является предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [11].

Наблюдающийся в последние годы рост числа случаев НКМЛЖ свидетельствует не только о повышении осведомленности врачей и пациентов о данном заболевании, совершенствовании методов диагностики, но и о тенденции к его гипердиагностике [12]. Потенциальным решением данной проблемы может быть переход от исключительно визуализационных критериев к комбинированному подходу, включающему также данные генетического исследования и мониторинг неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Однако с учетом генетической гетерогенности НКМЛЖ разработка такой стратегии будет представлять определенные сложности.

Цель работы — проанализировать данные МРТ сердца с контрастированием пациентов с фенотипическими проявлениями НКМЛЖ и определенными генетическими мутациями, вовлеченными в развитие данного заболевания; определить наличие взаимосвязи между мутациями в генах и типами ремоделирования ЛЖ у пациентов с НКМЛЖ, а также с рядом других параметров морфологии и функции сердца.

Материал и методы

Дизайн исследования. Проведено обсервационное многоцентровое ретроспективное исследование на базе регистра пациентов с НКМЛЖ и их родственников, включающего >100 пробандов. Из регистра были выбраны пациенты с наиболее часто встречающимися мутациями в генах *MYH7*, *MYBPC3*, *TTN* и генах группы десмина (*DES*, *DSG2*, *DSP* и *DSC2*) (далее будет использовано общее название — *DES*).

Критерии включения: совершеннолетние пациенты с верифицированными мутациями в одном или нескольких вышеперечисленных генах, отвечающих за развитие НКМЛЖ, которым была выполнена МРТ сердца с внутривенным введением гадолиний-содержащего контрастного препарата по стандартизированному протоколу сканирования; морфологическая картина соответствовала критериям НКМЛЖ — Petersen (соотношение толщины некомпактного и компактного слоев превышает 2,3:1), Jacquier (соотношение массы некомпактного и компактного миокарда превышает 0,2:1), Grothoff (индексированная масса некомпактного миокарда превышает 15 г/м^2, соотношение массы некомпактного и компактного миокарда превышает 0,2:1, соотношение толщины некомпактного и компактного слоев миокарда превышает 3:1, вовлечение базальных сегментов).

Критерии невключения: возраст пациентов <18 лет, отсутствие причинной мутации в выбранных генах, несоответствие критериям НКМЛЖ.

Критерии исключения: выполнение МРТ по нестандартизированному протоколу сканирования или без контрастирования.

Продолжительность исследования составила 8 лет 10 мес. (с декабря 2013г по октябрь 2022г).

Каждому пациенту из выборки была проведена МРТ сердца с внутривенным контрастированием гадолиний-содержащим контрастным препаратом (доза 0,3 мг/кг массы тела) на базе Медицинского научно-образовательного центра (МНОЦ) МГУ им. М. В. Ломоносова (томографы Siemens Avanto 1,5 T, Siemens Vida 3 T) или Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины (томограф General Electric, 1,5 T) с 4-канальной ЭКГ-синхронизацией. Протокол исследования включал следующие последовательности: срезы толщиной 6 мм в аксиальной плоскости с "черной" и "белой" кровью для оценки анатомии сердца и крупных сосудов; кино-последовательности по длинной оси ЛЖ в 4- и 2-камерной проекциях на различных уровнях и по короткой оси ЛЖ (толщина среза 6 мм); последовательности для определения отека миокарда (режимы STIR/TIRM) по длинной оси ЛЖ в 4- и 2-камерной проекциях (по 1 срезу) и по короткой оси ЛЖ (3 среза на базальном, среднем и апикальном уровнях); последовательности в режимах DE и PSIR для определения отсроченного накопления контрастного препарата (по длинной оси ЛЖ в 4- и 2-камерной проекциях и по короткой оси ЛЖ (толщина среза 4 мм). Расчет показателей объемов камер сердца, глобальной сократимости (фракция выброса (ФВ)), массы миокарда и папиллярных мышц проводился на базе программного обеспечения cvi42 (США).

Таблица 1

Нормальные значения индексированных по площади поверхности тела КДО и ММЛЖ [16]

	Мужской пол		Женский пол	
Параметры	ИКДО ЛЖ, мл/м^2	ИММ ЛЖ, г/м^2	ИКДО ЛЖ, мл/м^2	ИММ ЛЖ, г/м^2
20-29 лет	61-112	44-87	54-100	29-72
30-39 лет	59-103	41-86	52-102	32-68
40-49 лет	55-100	43-84	50-96	32-66
50-59 лет	49-105	42-83	48-89	31-70
60-69 лет	57-99	38-87	51-84	31-74

Примечание: ИКДО — индексированный конечно-диастолический объем, ИММ — индексированная масса миокарда, ИКСО — индексированный конечно-систолический объем, КДО — конечно-диастолический объем, ЛЖ — левый желудочек ММЛЖ — масса миокарда ЛЖ.

Геномная дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) была выделена с помощью QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Германия). Концентрация ДНК измерялась с помощью флуориметра Qubit 4 (Thermo Fisher Scientific, США). Секвенирование следующего поколения (NGS) было проведено на приборе Ion S5 (Thermo Fisher Scientific, США) с использованием технологии Ampliseq. Библиотеки для таргетного секвенирования были приготовлены с помощью Ion Chef System (Thermo Fisher Scientific, США). Панель, разработанная с помощью программного обеспечения Ion AmpliSeq *DES*igner (Thermo Fisher Scientific, США), включала экзонные последовательности 137 генов, ассоциированных с НКМЛЖ и другими кардиомиопатиями. Верификация вариантов нуклеотидной последовательности проводилась с помощью секвенирования по Сенгеру на приборе Applied Biosystem 3500 Genetic Analyzer (Thermo Fisher Scientific, США) с использованием набора ABI PRISM BigDye Terminator v3.1 (Thermo Fisher Scientific, США. Для клинической интерпретации были выбраны варианты нуклеотидной последовательности в генах, ассоциированных с развитием НКМЛЖ по имеющимся литературным данным с частотой минорного аллеля <0,1% в базе данных gnomAD (v2.1.1) [13, 14]. Патогенность вариантов оценивали по критериям, изложенным в Руководстве по интерпретации данных NGS [15, 16]. Верификацию находок выполняли путем прямого двунаправленного секвенирования по Сенгеру.

Основной исход исследования. Развитие у пациента с НКМЛЖ определенного типа ремоделирования ЛЖ в зависимости от мутации в гене.

Дополнительные исходы исследования. Выявление различий между группами исследования по ряду параметров, характеризующих структуру и функцию сердца.

Анализ в подгруппах. В ходе исследования были сформированы 4 группы пациентов по принципу наличия мутаций в следующих генах, отвечающих за развитие НКМЛЖ: *MYH7*, *MYBPC3*, *TTN* и генах группы десмина (*DES*, *DSG2*, *DSP* и *DSC2*).

Этическая экспертиза. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. Проведение исследования одобрено этическим комитетом МНОЦ МГУ имени М. В. Ломоносова.

Статистический анализ. Предварительный расчет размера выборки не проводился. Статистический анализ выполнен на базе программного обеспечения STATISTICA и Excel (США). Использованы статические критерии: логистическая регрессия, многофакторный дисперсионный анализ ANOVA, критерий Краскела-Уоллиса, критерий χ^2 с составлением произвольных таблиц сопряженности.

Работа выполнена в рамках государственного задания МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова.

Результаты

Участники исследования

Всего в реестре обследованных пациентов НКМЛЖ с результатами генетического тестирования и МРТ было 77 человек, средний возраст 35±15,7 лет, 44 (57%) мужчины. У пациентов были выявлены мутации в 37 различных генах, у ряда пациентов было выявлено по несколько мутаций.

Для анализа были сформированы 4 группы пациентов (общее количество 44 пациента) с мутациями в следующих генах:

– ген *MYH7*: 19 человек, средний возраст 32,51±10,04 лет, 12 (63,2%) мужчин;

– ген *MYBPC3*: 9 человек, средний возраст 42,70±13,51 лет, 4 (44,4%) мужчины;

– ген *TTN*: 12 человек, средний возраст 36,17±12,75 лет, 5 (41,6%) мужчин;

– гены, кодирующие десмин и белки его группы (*DES*, *DSG2*, *DSP*, *DSC2*): 14 человек, средний возраст 28,68±17,97 лет, 9 (64,3%) мужчин.

У 9 пациентов были выявлены мутации в нескольких перечисленных генах.

По результатам МРТ сердца был охарактеризован тип ремоделирования сердца каждого пациента (рисунок 1). Основные типы ремоделирования включали:

– дилатационный тип (ДТ): повышено значение индексированного конечно-диастолического объема (КДО) ЛЖ (нормы для пола и возраста приведены в таблице 1);

– гипертрофический тип (ГТ): толщина миокарда в любом сегменте >13 мм; повышено значение индексированной массы миокарда (нормы для пола и возраста приведены в таблице 1);

– изолированный некомпактный миокард с сохраненной ФВ ЛЖ (>50%);

– изолированный некомпактный миокард с низкой ФВ ЛЖ (<50%).

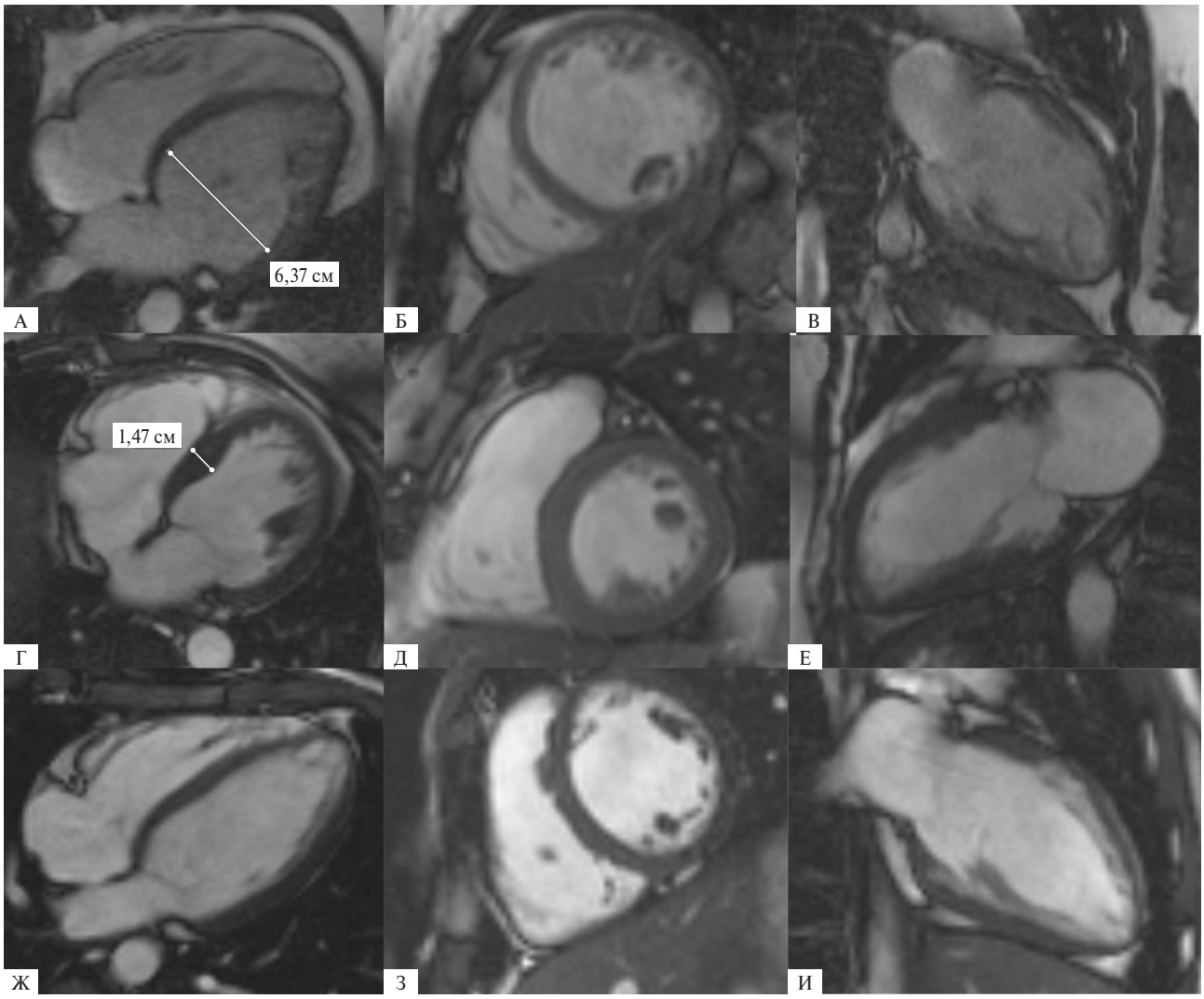


Рис. 1 Различные типы ремоделирования миокарда при НКМЛЖ: *А-В* — дилатационный тип, *Г-Е* — гипертрофический тип, *Ж-И* — изолированная НКМЛЖ. МРТ сердца: *А*, *Г*, *Ж* — 4-камерная проекция по длинной оси ЛЖ; *Б*, *Д*, *З* — проекция по короткой оси ЛЖ; *В*, *Е*, *И* — 2-камерная проекция по длинной оси ЛЖ.

Примечание: ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, НКМЛЖ — некомпактный миокард левого желудочка.

Таблица 2

Основные показатели морфологии и функции сердца по данным МРТ у пациентов с различными мутациями

Показатель, M±SD	*MYH7*	*MYBPC3*	*TTN*	*DES*
ИКДО ЛЖ, мл/м^2	86,25±29,15	91,55±24,06	96,00±32,05	82,43±14,22
ИКСО ЛЖ, мл/м^2	44,05±28,13	50,66±23,75	54,75±29,15	44,35±18,79
ФВ ЛЖ, %	49,51±13,45	47,00±14,37	49,91±12,93	48,43±13,99
ММЛЖ, г	155,59±42,50	146,66±53,75	141,76±46,08	143,50±44,41
ИММЛЖ, г/м^2	79,61±17,39	78,00±24,40	75,58±20,01	73,79±17,34
Индексированная масса папиллярных мышц ЛЖ, г/м^2	19,56±8,46	16,51±6,57	17,09±7,54	14,97±9,46
Масса папиллярных мышц/ММЛЖ, %	24,00±8,00	20,00±5,00	22,00±5,00	19,00±8,00

Примечание: ИММЛЖ — индексированная масса миокарда левого желудочка, ИКДО — индексированный конечно-диастолический объем, ИКСО — индексированный конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ММЛЖ — масса миокарда ЛЖ, МРТ — магнитно-резонансная томография, ФВ — фракция выброса.

Кроме перечисленных типов выделяют комбинированный тип ремоделирования, включающий в себя признаки гипертрофии и дилатации, а также изолированный некомпактный миокард в сочетании с врожденными пороками сердца; пациентов с соответствующими фенотипами в группе исследования не было.

Основные показатели морфологии и функции сердца по данным МРТ у пациентов из разных групп приведены в таблице 2.

Основные результаты

В таблице 3 представлены данные по количеству пациентов с определенными типами ремоделирования в разных группах.

Анализ типов ремоделирования у пациентов при различных мутациях

В результате составления модели логистической регрессии с контролем по ряду параметров (пол, возраст, наличие у пациента мутаций в двух генах) были выявлены следующие закономерности: шанс развития ДТ при наличии у пациента мутаций в генах *MYBPC3* и *TTN* выше по сравнению с наличием мутаций в генах *DES* ($p<0,05$). В целом при рассмотрении шансов развития ДТ в зависимости от влияния каждого конкретного гена можно отметить, что мутации в генах *DES* снижают вероятность развития ДТ в ~10 раз (AUC =0,782), мутации в гене *TTN* — повышают в 10,74 раза (AUC =0,757) ($p<0,05$) (рисунок 2).

Анализ показателей морфологии и функции сердца у пациентов с различными мутациями

Был проанализирован ряд показателей морфологии и функции сердца (индексированный КДО ЛЖ, индексированный конечно-систолический объем (КСО) ЛЖ, ФВ ЛЖ, индексированная масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ), индексированная масса папиллярных мышц ЛЖ, количество сегментов с некомпактным миокардом, где соотношение толщины некомпактного слоя к компактному >2,3:1); проведен многофакторный дисперсионный анализ ANOVA для выявления корреляций между данными признаками и генами (рисунок 3).

Значения индексированных КДО ЛЖ и КСО ЛЖ были максимальными в группе с мутацией в гене *TTN* (средние значения 96 и 54,75 мл/м^2, соответственно), минимальными — в группе с мутацией в гене *DES* (средние значения 82,43 и 44,36 мл/м^2, соответственно); тем не менее, статистически значимых различий достичь не удалось. Ожидаемо ФВ ЛЖ имела минимальные значения в группе с мутацией гена *TTN* (среднее значение 45,92%).

Также не было выявлено значимых различий между группами по показателям индексированных ММЛЖ и массы папиллярных мышц: максимальные значения отмечались в группе с мутацией в гене *MYH7* (средние значения 79,53 и 19,57 г/м^2, соответственно), минимальные — в группе с мутацией в гене *DES* (средние значения 73,78 и 15,00 г/м^2, соответственно).

Анализ количества сегментов ЛЖ с некомпактным миокардом

Для каждого пациента было определено количество сегментов ЛЖ, для которых выполняется условие: соотношение толщины некомпактного и компактного слоев миокарда >2,3:1. Группы статистически значимо различались между собой по показателю количества сегментов ЛЖ с некомпактным миокардом: максимальное значение таких сегментов отмечалось в группе с мутацией в гене *MYBPC3* (среднее значение 6,56), минимальное — в группе с мутацией в гене *DES* (среднее значение 3,93) ($p<0,05$).

Таблица 3

Типы ремоделирования миокарда ЛЖ у пациентов с различными мутациями

Тип ремоделирования	*MYH7*	*MYBPC3*	*TTN*	*DES*
ДТ	4	3	5	1
ГТ	1	1	0	2
Сохраненная ФВ ЛЖ	6	4	5	6
Низкая ФВ ЛЖ	8	1	2	5

Примечание: ДТ — дилатационный тип, ГТ — гипертрофический тип, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

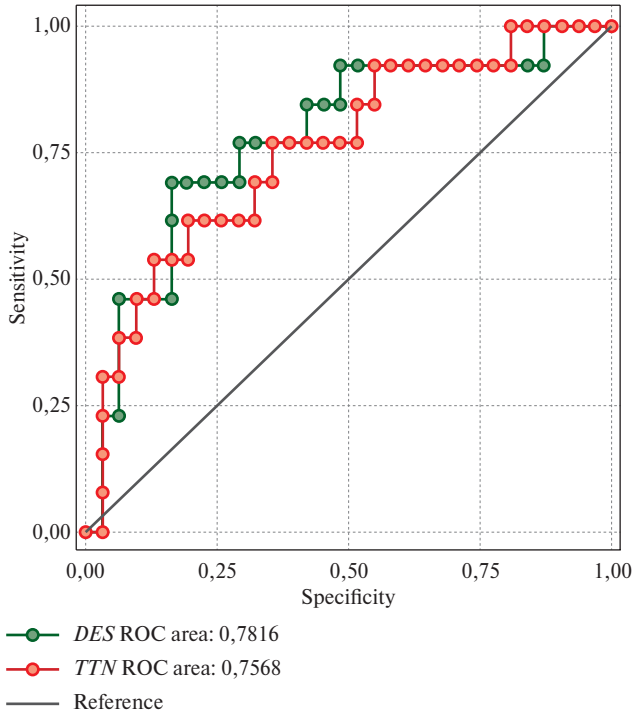


Рис. 2 ROC-кривая, показывающая возрастание шанса развития ДТ при мутации в гене *TTN* и снижение шанса — при мутации в генах *DES* (с контролем на пол, возраст и мутации в двух генах). Для *DES* AUC =0,782, для *TTN* AUC =0,757 (в обоих случаях $p<0,05$).

Примечание: ДТ — дилатационный тип, AUC — площадь под кривой.

Анализ миокардиального фиброза у пациентов с различными мутациями

У ряда пациентов из выборки по данным МРТ был диагностирован миокардиальный фиброз:

– среди пациентов с мутациями в гене *MYH7* обнаружено 2 таких случая; у одного из пациентов отмечается тотальное субэпикардиальное контрастирование во всех сегментах миокарда ЛЖ;

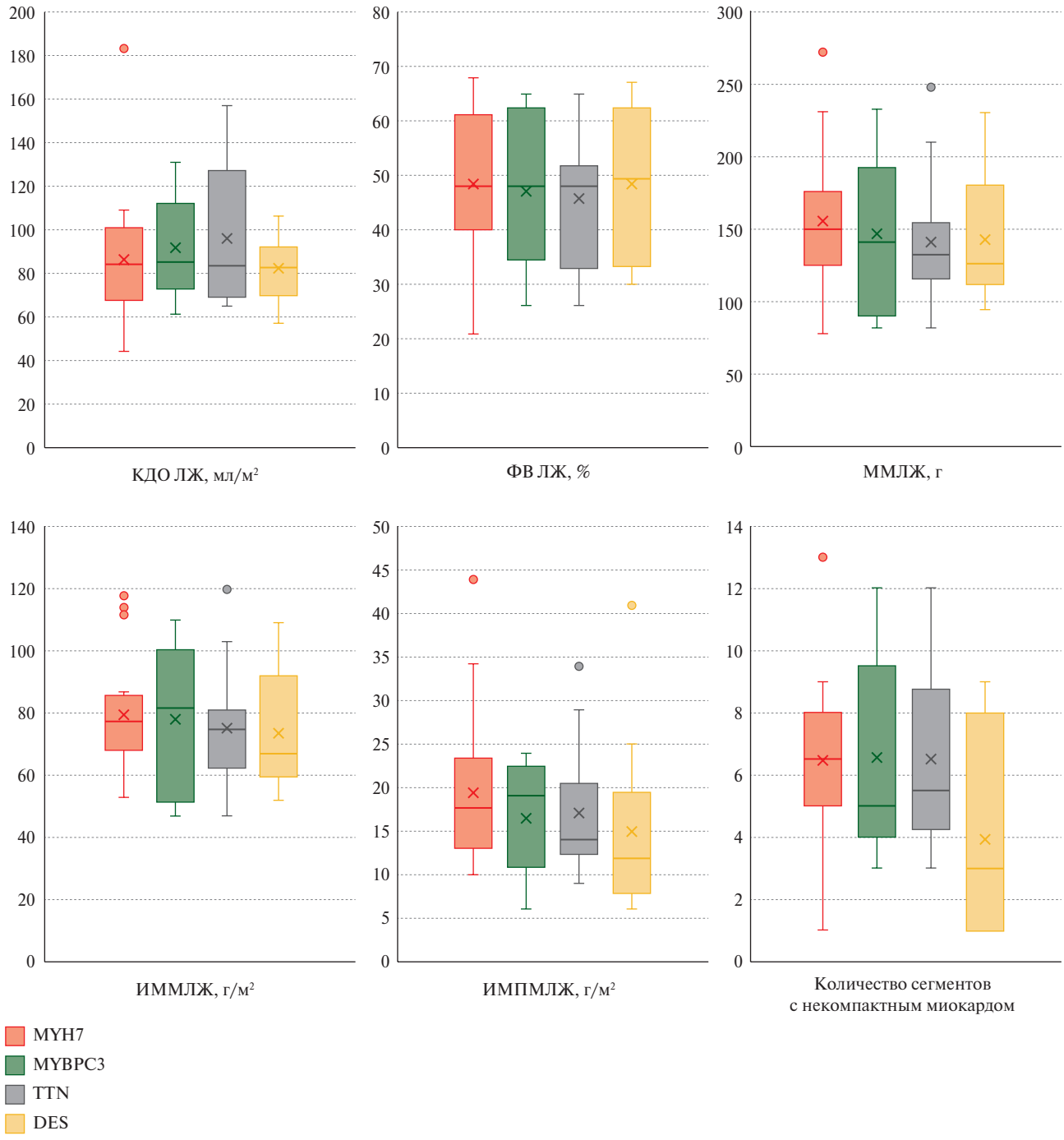


Рис. 3 Графики по типу "ящик с усами", демонстрирующие диапазоны значений различных показателей морфологии и функции сердца у пациентов с различными мутациями.

Примечание: КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ИММЛЖ — индексированная масса миокарда левого желудочка, ИМПМЛЖ — индексированная масса папиллярных мышц левого желудочка.

– среди пациентов с мутациями в гене *MYBPC3* — 3 случая;

– среди пациентов с мутациями в гене *TTN* — 2 случая;

– среди пациентов с мутациями в генах *DES* — 4 случая.

Исследована возможная ассоциация между наличием миокардиального фиброза по крайней мере в одном из сегментов ЛЖ и выполнением критериев некомпактности (Petersen, Jacquier, Grothoff). При использовании критерия χ^2 достоверной связи между данными признаками выявлено не было. Кроме того, не было выявлено значимой связи между наличием миокардиального фиброза (по крайней мере, в одном из сегментов) и мутациями в различных генах. Тем не менее, была выявлена

значимая ассоциация между наличием миокардиального фиброза и ММЛЖ и индексированной по площади поверхности тела массой папиллярных мышц (в обоих случаях $p<0,05$).

Нежелательные явления

Нежелательных явлений в ходе проведения исследования зарегистрировано не было.

Обсуждение

В ходе проведения исследования выявлено, что при наличии у пациентов с НКМЛЖ мутаций в генах *MYBPC3* и *TTN* шанс развития ДТ ремоделирования значимо выше. Напротив, при наличии мутации в генах *DES* шанс развития ДТ типа ремоделирования ЛЖ ниже. При анализе групп пациентов с мутациями в различных генах не было выявлено значимых различий по ряду показателей морфологии и функции сердца (индексированные по площади поверхности тела КДО, ММЛЖ, масса папиллярных мышц; ФВ ЛЖ). Тем не менее, группы значимо различались по показателю количества сегментов ЛЖ с некомпактным миокардом, при этом минимальное значение зарегистрировано в группе с мутацией в генах *DES*. Кроме того, у некоторых пациентов из группы исследования был выявлен миокардиальный фиброз и отмечена значимая ассоциация между его наличием и ММЛЖ, а также индексированной по площади поверхности тела массой папиллярных мышц.

В настоящее время не вызывает сомнений, что НКМЛЖ может быть генетически детерминированным состоянием, которое может наследоваться по Х-сцепленному, аутосомно-доминантному, аутосомно-рецессивному, а также митохондриальному механизмам [17-19]. Кроме того, 60-70% случаев НКМЛЖ бывают спорадическими.

Выявлено множество генов предрасположенности к НКМЛЖ. Значительная генетическая гетерогенность этого заболевания показана во многих исследованиях, в т.ч. в крупных исследованиях со строгими критериями включения [20]. Ввиду этой выраженной фенотипической неоднородности ожидаемо, что генетический статус пациентов представлен широким спектром вариантов; могут быть выявлены мутации в генах, кодирующих компоненты белков саркомера, ядра, цитоскелета, митохондрий, ионных каналов и других структур [21].

Среди генов, предрасполагающих к развитию НКМЛЖ, ведущая роль принадлежит саркомерным генам; по данным Вайханской Т. Г. и др. [20], мутации в генах саркомера составили 57,9% от всех обнаруженных мутаций. Кроме того, был подтвержден факт общности саркомерных генов НКМЛЖ с другими первичными формами кардиомиопатии, прежде всего гипертрофической (ГКМП) и дилатационной (ДКМП). Не исключена вероятность наличия более сложных, чем известные на сегодняшний день, механизмов патогенеза саркомерных кардиомиопатий с "переключением" различных фенотипов под воздействием определенных факторов. Мутации в генах, которые считаются предрасполагающими к развитию НКМЛЖ, могут приводить к развитию других кардиомиопатий: так, мутации в гене *MYH7* могут индуцировать развитие НКМЛЖ, ГКМП, ДКМП и рестриктивной кардиомиопатии (РКМП) [22]; также мутации в *MYH7* были описаны как причина апикальной ГКМП [23]. Мутации в гене *TTN* известны как частая причина развития ДКМП [24].

В крупном исследовании van Waning JI, et al. [25], включавшем 327 пациентов с НКМЛЖ, было показано, что мутации в саркомерных генах *MYH7*, *MYBPC3* и *TTN* составляли 71% от всех выявленных вариантов, причем пациенты с мутациями в *MYH7* имели более благоприятный прогноз в плане систолической функции ЛЖ, чем пациенты с мутациями в *TTN* и множественными мутациями, что отчасти согласуется с данными нашего исследования, показавшими, что шанс развития более неблагоприятного ДТ выше при мутациях в гене *TTN*. Известно, что нормальная структура и функция титина (белка, кодируемого геном *TTN*), необходима для правильной сборки саркомера, передачи силы сокращения, молекулярной сигнализации посредством ассоциированных белков и поддержания эластичности саркомера [26]. Вместе с тем, есть данные о том, что наличия мутации в гене *TTN* может быть недостаточно для развития НКМЛЖ, поскольку они часто сочетаются с другими мутациями, а также регистрируются у женщин с перипартальным НКМЛЖ [27] и при кардиомиопатии, индуцированной химиотерапией [28]. Эти факты позволяют предположить, что в развитии *TTN*-опосредованного НКМЛЖ играют важную роль внешние кофакторы [29]. В том же исследовании van Waning JI, et al. [25] было выявлено, что наличие сложной гетерозиготной мутации в гене *MYBPC3* ассоциируется с тяжелыми ранними формами НКМЛЖ. Данный ген кодирует сердечную изоформу миозин-связывающего белка, который наряду со структурной ролью в организации толстых и тонких филаментов в саркомере является одним из регуляторов сокращений сердечной мышцы, влияя на формирование акто-миозинового комплекса [30]. Тем не менее, другие литературные данные относительно влияния мутаций в данном гене на фенотип очень ограничены.

Также к НКМЛЖ и другим видам кардиомиопатии (РКМП, ДКМП) могут приводить мутации в гене десмина и белков его группы; в частности, в гене *DSP*, кодирующем важный компонент десмосомной структуры миокарда [2]. Мутации этого гена являются известной причиной развития аритмогенной кардиомиопатии [31], и у пациен-

тов с НКМЛЖ мутации в гене *DSP* оказались ассоциированы с желудочковыми нарушениями ритма сердца. Это свидетельствует о том, что наличие у пациентов с НКМЛЖ мутаций в десмосомных генах является маркером более высокого риска развития аритмических событий [32]. Вместе с тем, данные нашего исследования показали, что мутации в генах десмина и его группы ассоциированы с менее выраженным фенотипом некомпактности; это может свидетельствовать о том, что аритмические события вызваны не самим фактом наличия некомпактного миокарда, а другими проявлениями данного заболевания.

Одной из характерных особенностей НКМЛЖ является отсутствие четкой корреляции между генетикой и фенотипом. Так, в сравнительном исследовании 63 пробандов с различными мутациями, включая *MYH7* и *MYBPC3*, и пациентов с НКМЛЖ без мутаций не было выявлено разницы между группами по параметрам клинической симптоматики (одышка, синкопы, шок, сердцебиение), нарушениям ритма сердца и сердечной недостаточности. Также группы не различались по показателям индексированного КДО ЛЖ и ФВ ЛЖ [33].

У нескольких пациентов из группы исследования был выявлен миокардиальный фиброз, который выглядит на МРТ как очаговое контрастирование неишемической природы в отсроченную фазу контрастирования (7-15 мин после внутривенного введения контрастного препарата). Выявление миокардиального фиброза является значимым для определения прогноза пациента: так, было показано, что наличие фиброза у пациентов с НКМЛЖ ассоциировано с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями (внезапная сердечная смерть, необходимость в имплантации кардиовертера-дефибриллятора, трансплантация сердца), причем независимо от ФВ ЛЖ [11]. Подобные закономерности также отмечались среди больших когорт пациентов с неишемической кардиомиопатией [34].

В целом миокардиальный фиброз у пациентов с НКМЛЖ встречается не так часто, как в случае других кардиомиопатий: разные литературные данные говорят о 33-74%-ной встречаемости. У пациентов с НКМЛЖ также отмечается меньшая масса миокардиального фиброза — от 5 до 8% от ММЛЖ [35-37]. Миокардиальный фиброз обычно локализуется в области межжелудочковой перегородки, наиболее часто — в местах соединения волокон желудочков; чаще встречается в средних сегментах ЛЖ; может распространяться на трабекулы некомпактного слоя миокарда. Даже несмотря на то, что масса фиброза обычно мала, у таких пациентов отмечается больший объем ЛЖ, чем у пациентов без фиброза; есть также сведения о корреляции между наличием фиброза и систолической функцией [35, 37]. Эти данные в целом согласуются с результатами, полученными в настоящем исследовании: мы обнаружили корреляцию между наличием миокардиального фиброза и массой миокарда. Пациенты с фиброзом имели в среднем больший объем ЛЖ, однако различия по данному показателю не достигли статистической значимости, вероятнее всего, ввиду малого размера выборки.

Давать однозначные прогнозы о течении заболевания по результатам генетического тестирования невозможно, реальным же его предназначением является подтверждение диагноза и наличия мутации у бессимптомных родственников пациента, у которых существует риск развития НКМЛЖ. Стоит отметить, что имеющиеся в литературе данные о корреляциях между генотипом и фенотипом в целом носят недостаточно системный характер и, в основном, сосредоточены на описании семей с конкретными мутациями [38-41]. Тем не менее, исследования корреляций между генотипом и фенотипом представляются перспективными, поскольку постепенное накопление знаний в этой области поможет выработать критерии повышенного риска для пациентов с НКМЛЖ, что может сыграть значимую роль в планировании симптоматической терапии и мониторинге возможных осложнений.

Ограничения исследования. Проведенное исследование имеет несколько ограничений. Во-первых, возможна недооценка генетических факторов в развитии НКМЛЖ, поскольку не все пациенты были исследованы на полную генетическую кардиопанель (45 генов). Во-вторых, несмотря на то, что мы использовали современные, широко применяемые диагностические критерии для НКМЛЖ, некоторые из них не обладают достаточно высокой диагностической точностью, поэтому необходима разработка новых критериев диагностики, которые учитывали бы не только морфологическую картину, но и генетические факторы. В-третьих, мы не анализировали неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы у пациентов, проведение такого анализа планируется в ближайшем будущем.

Заключение

Результаты исследования показали, что наличие мутаций в генах *MYBPC3* и *TTN* повышает вероятность развития ДТ ремоделирования ЛЖ у пациентов с НКМЛЖ. Напротив, мутации в генах, кодирующих десмин и другие белки его группы, снижают вероятность развития ДТ типа ремоделирования и способствуют более "мягким" морфологическим проявлениям НКМЛЖ. Комбинация данных МРТ сердца и генетического анализа, таким образом, улучшает морфофункциональную стратификацию пациентов с НКМЛЖ; выявлять мутации у пациентов с морфологическими признаками этого заболевания крайне важно, поскольку

известный генетический статус может позволить более точно и персонализировано определить прогноз и риски для пациента.

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

Литература/References

1. Ilyinsky IM, Ivanov AS, Mozheiko NP, et al. Isolated noncompact myocardium of the left ventricle of the heart: clinical and morphologic study. Bulletin of Transplantology and Artificial Organs. 2020;22(1):16-25. (In Russ.) Ильинский И. М., Иванов А. С., Можейко Н. П. и др. Изолированный некомпактный миокард левого желудочка сердца: клинико-морфологическое исследование. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2020;22(1):16-25. doi:10.15825/1995-1191-2020-1-16-25.
2. Towbin JA, Lorts A, Jefferies JL. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy. Lancet Lond. Engl. 2015;386(9995):813-25. doi:10.1016/S0140-6736(14)61282-4.
3. Paluszkiewicz J, Milting H, Kałużna-Oleksy M, et al. Left Ventricular Non-Compaction Cardiomyopathy-Still More Questions than Answers. J Clin Med. 2022;11(14):4135. doi:10.3390/jcm11144135.
4. Mirza H, Mohan G, Khan W, et al. A Review of Left Ventricular Non-compaction Cardiomyopathy (LVNC). J Community Hosp Intern Med Perspect. 2022;12(6):51-63. doi:10.55729/2000-9666.1120.
5. Ritter M, Oechslin E, Sütsch G, et al. Isolated noncompaction of the myocardium in adults. Mayo Clin Proc. 1997;72(1):26-31. doi:10.4065/72.1.26.
6. Aras D, Tufekcioglu O, Ergun K, et al. Clinical features of isolated ventricular noncompaction in adults long-term clinical course, echocardiographic properties, and predictors of left ventricular failure. J Card Fail. 2006;12(9):726-33. doi:10.1016/j.cardfail.2006.08.002.
7. Sandhu R, Finkelhor RS, Gunawardena DR, et al. Prevalence and characteristics of left ventricular noncompaction in a community hospital cohort of patients with systolic dysfunction. Echocardiogr Mt Kisco N. 2008;25(1):8-12. doi:10.1111/j.1540-8175.2007.00560.x.
8. Kovacevic-Preradovic T, Jenni R, Oechslin EN, et al. Isolated left ventricular noncompaction as a cause for heart failure and heart transplantation: a single center experience. Cardiology. 2009;112(2):158-64. doi:10.1159/000147899.
9. Polyak ME, Mershina EA, Zaklyazminskaya EV. Noncompact left ventricular myocardium: symptom, syndrome or developmental variant? Russian Journal of Cardiology. 2017;(2):106-13. (In Russ.) Поляк М. Е., Мершина Е. А., Заклязьминская Е. В. Некомпактный миокард левого желудочка: симптом, синдром или вариант развития? Российский кардиологический журнал. 2017;(2):106-13. doi:10.15829/1560-4071-2017-2-106-113.
10. Kulikova OV, Myasnikov RP, Mershina EA, et al. Familial form of noncompaction cardiomyopathy: types of myocardial remodeling, variants of clinical course. Results of a multicenter registry. Therapeutic Archive. 2021;93(4):381-8. (In Russ.) Куликова О. В., Мясников Р. П., Мершина Е. А. и др. Семейная форма некомпактной кардиомиопатии: типы ремоделирования миокарда, варианты клинического течения. Результаты многоцентрового регистра. Терапевтический архив. 2021;93(4):381-8. doi:10.26442/00403660.2021.04.200677.
11. Grigoratos C, Barison A, Ivanov A, et al. Meta-Analysis of the Prognostic Role of Late Gadolinium Enhancement and Global Systolic Impairment in Left Ventricular Noncompaction. JACC Cardiovasc. Imaging. 2019;12(11):2141-51. doi:10.1016/j.jcmg.2018.12.029.
12. Ross SB, Jones K, Blanch B, Puranik R, et al. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of left ventricular non-compaction in adults. Eur Heart J. 2020;41(14):1428-36. doi:10.1093/eurheartj/ehz317.
13. Kudryavtseva MM, Kiseleva AV, Myasnikov RP, et al. Nucleotide sequence variant of the TPM1 gene in a family with different phenotypes of noncompaction left ventricular myocardium. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;21(12):3471. (In Russ.) Кудрявцева М. М., Киселева А. В., Мясников Р. П. и др. Вариант нуклеотидной последовательности гена TPM1 в семье с различными фенотипами некомпактного миокарда левого желудочка. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;21(12):3471. doi:10.15829/1728-8800-2022-3471.
14. Karczewski K, Francioli KC, Tiao G, et al. The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans. Nature. 2020;581(7809):434-43. doi:10.1038/s41586-020-2308-7.
15. Petersen S, Selvanayagam JB, Wiesmann F, et al. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. J Am Coll Cardiol. 2005;46(1):101-5. doi:10.1016/j.jacc.2005.03.045.
16. Kawel-Boehm N, Hetzel SJ, Ambale-Venkatesh B, et al. Reference ranges ("normal values") for cardiovascular magnetic resonance (CMR) in adults and children: 2020 update. J Cardiovasc Magn Reson. 2020;22(1):87. doi:10.1186/s12968-020-00683-3.
17. Pignatelli RH, McMahon CJ, Dreyer WJ, et al. Clinical Characterization of Left Ventricular Noncompaction in Children. Circulation. 2003;108(21):2672-8. doi:10.1161/01.CIR.0000100664.10777.B8.
18. Scaglia F, Towbin JA, Craigen WJ, et al. Clinical spectrum, morbidity, and mortality in 113 pediatric patients with mitochondrial disease. Pediatrics. 2004;114(4):925-31. doi:10.1542/peds.2004-0718.
19. Towbin JA, Bowles NE. The failing heart. Nature. 2002;415(6868):227-33. doi:10.1038/415227a.
20. Vaihanskaya TG, Sivitskaya LN, Kurushko TV, et al. Noncompaction cardiomyopathy: part I: clinical and genetic heterogeneity and predictors of unfavourable prognosis. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):3872. (In Russ.) Вайханская Т. Г., Сивицкая Л. Н., Курушко Т. В. и др. Некомпактная кардиомиопатия: часть I: клинико-генетическая гетерогенность и предикторы неблагоприятного прогноза. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11): 3872. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-3872.
21. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). Heart Rhythm. 2011;8(8):1308-39. doi:10.1016/j.hrthm.2011.05.020.
22. Sedaghat-Hamedani F, Haas J, Zhu F, et al. Clinical genetics and outcome of left ventricular non-compaction cardiomyopathy. Eur Heart J. 2017;38(46):3449-60. doi:10.1093/eurheartj/ehx545.
23. Arad M, Penas-Lado M, Monserrat L, et al. Gene mutations in apical hypertrophic cardiomyopathy. Circulation. 2005;112(18):2805-11. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105. 547448.
24. Akinrinade O, Ollila L, Vattulainen S, et al. Genetics and genotype-phenotype correlations in Finnish patients with dilated

cardiomyopathy. Eur Heart J. 2015;36(34):2327-37. doi:10.1093/eurheartj/ehv253.
25. van Waning JI, Caliskan K, Hoedemaekers YM, et al. Genetics, Clinical Features, and Long-Term Outcome of Noncompaction Cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2018;71(7):711-22. doi:10.1016/j.jacc.2017.12.019.
26. Hoedemaekers YM, Caliskan K, Michels M, et al. The Importance of Genetic Counseling, DNA Diagnostics, and Cardiologic Family Screening in Left Ventricular Noncompaction Cardiomyopathy. Circ Cardiovasc Genet. 2010;3(3):232-9. doi:10.1161/CIRCGENETICS.109.903898.
27. van Spaendonck-Zwarts KY, Posafalvi A, van den Berg MP, et al. Titin gene mutations are common in families with both peripartum cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy. Eur Heart J. 2014;35(32):2165-73. doi:10.1093/eurheartj/ehu050.
28. Linschoten M, Teske AJ, Baas AF, et al. Truncating Titin (TTN) Variants in Chemotherapy-Induced Cardiomyopathy. J Card Fail. 2017;23(6):476-9. doi:10.1016/j.cardfail.2017.03.003.
29. Miszalski-Jamka K, Jefferies JL, Mazur W, et al. Novel Genetic Triggers and Genotype-Phenotype Correlations in Patients With Left Ventricular Noncompaction. Circ Cardiovasc Genet. 2017;10(4):e001763. doi:10.1161/CIRCGENETICS.117.001763.
30. Saber W, Begin KJ, Warshaw DM, et al. Cardiac myosin binding protein-C modulates actomyosin binding and kinetics in the in vitro motility assay. J Mol Cell Cardiol. 2008;44(6):1053-61. doi:10.1016/j.yjmcc.2008.03.012.
31. Fressart V, Duthoit G, Donal E, et al. Desmosomal gene analysis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: spectrum of mutations and clinical impact in practice. EP Europace. 2010;12(6):861-8. doi:10.1093/europace/euq104.
32. Li S, Zhang C, Liu N, et al. Genotype-Positive Status Is Associated With Poor Prognoses in Patients With Left Ventricular Noncompaction Cardiomyopathy. J Am Heart Assoc. 2018;7(20):e009910. doi:10.1161/JAHA.118.009910.
33. Probst S, Oechslin E, Schuler P, et al. Sarcomere Gene Mutations in Isolated Left Ventricular Noncompaction Cardiomyopathy Do Not Predict Clinical Phenotype. Circ Cardiovasc Genet. 2011;4(4):367-74. doi:10.1161/CIRCGENETICS.110.959270.
34. Gulati A, Jabbour A, Ismail TF, et al. Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. JAMA. 2013;309(9):896-908. doi:10.1001/jama.2013.1363.
35. Nucifora G, Aquaro GD, Pingitore A, et al. Myocardial fibrosis in isolated left ventricular non-compaction and its relation to disease severity. Eur J Heart Fail. 2011;13(2):170-6. doi:10.1093/eurjhf/hfq222.
36. Wan J, Zhao S, Cheng H, et al. Varied distributions of late gadolinium enhancement found among patients meeting cardiovascular magnetic resonance criteria for isolated left ventricular non-compaction. J Cardiovasc Magn Reson. 2013;15(1):20. doi:10.1186/1532-429X-15-20.
37. Ashrith G, Gupta D, Hanmer J, et al. Cardiovascular magnetic resonance characterization of left ventricular non-compaction provides independent prognostic information in patients with incident heart failure or suspected cardiomyopathy. J Cardiovasc Magn Reson. 2014;16(1):64. doi:10.1186/s12968-014-0064-2.
38. Kulikova OV, Myasnikov RP, Meshkov AN, et al. Nucleotide sequence variant of the RBM20 gene in a family with dilatational phenotype of noncompaction myocardium of the left ventricle. Cardiovascular Therapeutics and Prevention. 2023;21(12):3470. (In Russ.) Куликова О. В., Мясников Р. П., Мешков А. Н. и др. Вариант нуклеотидной последовательности гена RBM20 в семье с дилатационным фенотипом некомпактного миокарда левого желудочка. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;21(12):3470. doi:10.15829/1728-8800-2022-3470.
39. Myasnikov R, Bukaeva A, Kulikova O, et al. A Case of Severe Left-Ventricular Noncompaction Associated with Splicing Altering Variant in The FHOD3 Gene. Genes. 2022;13(2). doi:10.3390/genes13020309.
40. Brodehl A, Meshkov A, Myasnikov R, et al. Hemi- and Homozygous Loss-of-Function Mutations in DSG2 (Desmoglein-2) Cause Recessive Arrhythmogenic Cardiomyopathy with an Early Onset. Int J Mol Sci. 2021;22(7):3786. doi:10.3390/ijms22073786.
41. Kulikova O, Brodehl A, Kiseleva A, et al. The Desmin (DES) Mutation p.A337P Is Associated with Left-Ventricular Non-Compaction Cardiomyopathy. Genes. 2021;12(1):121. doi:10.3390/genes12010121.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(3):3851.
doi: 10.15829/1728-8800-2024-3851
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

Жизненное истощение, как маркер хронического социального стресса, и курение среди лиц 25-44 лет

Гафаров В.В.[1,2], Громова Е.А.[1,2], Гагулин И.В.[1,2], Панов Д.О.[1,2], Гафарова А.В.[1,2]

[1]Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ "Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН". Новосибирск; [2]Межведомственная лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний. Новосибирск, Россия

Цель. Проанализировать ассоциации жизненного истощения, как маркера хронического социального стресса, с курением в случайной репрезентативной выборке лиц 25 -44 лет г. Новосибирска.

Материал и методы. В НИИТПМ — филиале ИЦиГ СО РАН в 2013-2016гг проведено исследование случайной репрезентативной выборки лиц 25-44 лет в одном из районов г. Новосибирска (бюджетная тема, рег. № FWNR-2024-0002). Обследовано 975 лиц, из них 427 мужчин и 548 женщин, отклик составил >70%. Оценка уровня жизненного истощения и отношения к курению проводились по стандартным методикам протокола программы Всемирной организации здравоохранения "MONICA-психосоциальная (MOPSY)".

Результаты. Среди лиц 25-44 лет 38,3% мужчин и 56,1% женщин испытывали жизненное истощение (χ^2=40,744; df=2, p<0,001). Среди лиц обоего пола 25-44 лет 58,9% лиц курили, из них 27,1% смогли бросить курить, продолжали курить 31,8% лиц; среди мужчин 72,7% курили, бросили курить 29% и продолжали курить 43,7%; среди женщин курили 48,4%, смогли бросить 25,6%, продолжили курить 22,8% (χ^2=72,374; df=5, p<0,001). Среди лиц обоего пола 25-44 лет с высоким уровнем жизненного истощения пытались изменить статус курения, но безуспешно — 10,5% (χ^2=20,708; df=10, p<0,05), а среди женщин — 7,2% (χ^2=27,117; df=10, p<0,05). Среди лиц, кто пытался изменить статус курения, но безуспешно (10,1%), "некоторые события раздражали в настоящее время больше, чем раньше" (χ^2=20,053; df=10, p<0,05). Курящим женщинам (33%), а также женщинам, которые курят, но бросали на некоторое время (21,2%) "хотелось временами умереть" (χ^2=20,040; df=10, p<0,05). Среди тех, кто курит, но бросал на некоторое время, как среди лиц обоего пола 25-44 лет (14,7%) (χ^2=22,783; df=10, p<0,05), так и среди мужчин (16,1%) (χ^2=19,593; df=10, p<0,05) и женщин (14%) (χ^2=20,734; df=10, p<0,05) по отдельности чаще "встречалось ощущение, что в последнее время жизнь требует больше сил, чем осталось". Мужчины, кто пытался изменить статус курения, но безуспешно (13,8%), чаще "просыпались с чувством изнеможения и усталости" (χ^2=19,713; df=10, p<0,05).

Заключение. Установили, что бóльшую тягу и зависимость от курения имеют лица с высоким уровнем жизненного истощения.

Ключевые слова: жизненное истощение, курение, случайная репрезентативная выборка, лица 25-64 лет.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 08/11-2023
Рецензия получена 06/12-2023
Принята к публикации 14/01-2024

CC BY 4.0

Для цитирования: Гафаров В.В., Громова Е.А., Гагулин И.В., Панов Д.О., Гафарова А.В. Жизненное истощение, как маркер хронического социального стресса, и курение среди лиц 25-44 лет. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2024;23(3):3851. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3851. EDN OZWACZ

Vital exhaustion as a marker of chronic social stress and smoking among people aged 25-44 years

Gafarov V.V.[1,2], Gromova E.A.[1,2], Gagulin I.V.[1,2], Panov D.O.[1,2], Gafarova A.V.[1,2]

[1]Research Institute of Internal and Preventive Medicine — branch of the Institute of Cytology and Genetics. Novosibirsk; [2]Interdepartmental Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Diseases. Novosibirsk, Russia

Aim. To analyze the associations of exhaustion, as a marker of chronic social stress, with smoking in a random representative sample of people aged 25-44 years in Novosibirsk.

Material and methods. In Research Institute of Internal and Preventive Medicine — branch of the Institute of Cytology and Genetics, in 2013-2016, a study of a random representative sample of people aged 25-44 years in one of the Novosibirsk districts was conducted (registration № FWNR-2024-0002). A total of 975 individuals were examined, of which 427 men and 548 women. The response rate was >70%. Assessment of exhaustion level and attitude towards smoking was carried out according to standard methods of the World Health Organization's MONICA-psychosocial (MOPSY) program protocol.

Results. Among people aged 25-44 years, 38,3% of men and 56,1% of women had exhaustion (χ^2=40,744; df=2, p<0,001). Among people

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

[Гафаров В.В.* — д.м.н., профессор, Заслуженный деятель науки РФ, руководитель лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, руководитель Межведомственной лаборатории, ORCID: 0000-0001-5701-7856, Громова Е.А. — д.м.н., в.н.с. лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, в.н.с. Межведомственной лаборатории, ORCID: 0000-0001-8313-3893, Гагулин И.В. — с.н.с. лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, с.н.с. Межведомственной лаборатории, ORCID: 0000-0001-5255-5647, Панов Д.О. — к.м.н., с.н.с. лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, с.н.с. Межведомственной лаборатории, ORCID: 0000-0002-8101-6121, Гафарова А.В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, с.н.с. Межведомственной лаборатории, ORCID: 0000-0001-5380-9434].

of both sexes aged 25-44 years, 58,9% were smokers, of which 27,1% stopped smoking, while 31,8% continued to smoke. Among men, 72,7% smoked, 29% stopped smoking and 43,7% continued smoking. Among women, 48,4% smoked, 25,6% stopped smoking, and 22,8% continued smoking (χ^2=72,374; df=5, p<0,001). Among people of both sexes aged 25-44 years with a high exhaustion, 10,5% tried to change their smoking status, but unsuccessfully (χ^2=20,708; df=10, p<0,05), and among women — 7,2% (χ^2=27,117; df=10, p<0,05). Among those who tried unsuccessfully to change their smoking status (10,1%), "some events annoyed more now than before" (χ^2=20,053; df=10, p<0,05). Women who smoke (33%), as well as women who smoke but quit for a while (21,2%) "wanted to die at times" (χ^2=20,040; df=10, p<0,05). Among those who smoke, but quit for some time, both among people of both sexes 25-44 years old (14,7%) (χ^2=22,783; df=10, p<0,05) and among men (16,1%) (χ^2=19,593; df=10, p<0,05) and women (14%) (χ^2=20,734; df=10, p<0,05) individually, more often "there was a feeling that recently life requires more strength than is left." Men who tried unsuccessfully to change their smoking status were (13,8%) more often "woke up feeling exhausted and tired" (χ^2=19,713; df=10, p<0,05).

Conclusion. We found that people with a high exhaustion have greater dependence on smoking.

Keywords: vital exhaustion, smoking, random representative sample, persons aged 25-64 years.

Relationships and Activities: none.

Gafarov V. V.* ORCID: 0000-0001-5701-7856, Gromova E. A. ORCID: 0000-0001-8313-3893, Gagulin I. V. ORCID: 0000-0001-5255-5647, Panov D. O. ORCID: 0000-0002-8101-6121, Gafarova A. V. ORCID: 0000-0001-5380-9434.

*Corresponding author:
valery.gafarov@gmail.com

Received: 08/11-2023
Revision Received: 06/12-2023
Accepted: 14/01-2024

For citation: Gafarov V. V., Gromova E. A., Gagulin I. V., Panov D. O., Gafarova A. V. Vital exhaustion as a marker of chronic social stress and smoking among people aged 25-44 years. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(3):3851. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3851. EDN OZWACZ

ВЖИ — высокий уровень жизненного истощения, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ЖИ — жизненное истощение, НЖИ — нет жизненного истощения, СЖИ — средний уровень жизненного истощения.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Жизненное истощение развивается в результате срыва адаптации к хроническому стрессу и, следовательно, рассматривается как маркер хронической стрессовой реакции.
- Жизненное истощение характеризуется необычной утомляемостью, общим недомоганием, раздражительностью и деморализацией, и предсказывает долгосрочный риск возникновения инфаркта миокарда и фатальной ишемической болезни сердца.

Что добавляют результаты исследования?

- Среди лиц 25-44 лет курят 72,7% мужчин и 48,4% женщин.
- Среди респондентов "кто пытался изменить курение, но безуспешно" преобладают лица с высоким уровнем жизненного истощения.

Key messages

What is already known about the subject?

- Vital exhaustion develops as a result of maladaptation to chronic stress and, therefore, is considered as a marker of a chronic stress response.
- Exhaustion is characterized by unusual fatigue, malaise, irritability and demoralization, and predicts long-term risk of myocardial infarction and fatal coronary artery disease.

What might this study add?

- Among people 25-44 years old, 72,7% of men and 48,4% of women smoke.
- Among the respondents who tried unsuccessfully to change smoking, people with a high vital exhaustion predominate.

Введение

Стресс можно рассматривать с разных точек зрения: например, как степень воздействия стрессоров, восприимчивость к стрессовым реакциям или актуализированные стрессовые реакции [1]. Стрессовые реакции, в свою очередь, могут относиться к психологическим, физиологическим или нервным реакциям, а также к краткосрочным (острым) или долгосрочным реакциям (хроническим реакциям, приводящим к аллостатической нагрузке) [2]. Жизненное истощение (ЖИ) относится к маркерам реакций хронического стресса [3]. Обнаружено, что высокий уровень ЖИ (ВЖИ) связан с измененной реакцией сердечно-сосудистой системы на стресс [4], со снижением привыкания к реакции свободного кортизола на повторный острый психосоциальный стресс [5], с повышением уровня s-пролактина [6], изменением уровня кортизола и более острым восприятием стресса [7]. Следовательно, ЖИ относится к хронически повышенным реакциям на стресс, которые сохраняются, несмотря на отсутствие какого-либо текущего (острого) воздействия стресса [2].

Эмпирические исследования показали, что стрессовые переживания связаны с усилением негативного аффекта [8], более сильными позывами к курению [8, 9], со снижением самоэффективности воздержания (т.е. способности бросить курить) [10], а также со снижением мотивации к отказу от курения [11], трудностями в концентрации внимания [12], со снижением ожидаемого результата преодоления (т.е. веры в свою способность справиться со стрессом без курения) [13] и повышенными ожиданиями результатов курения (т.е. вера в то, что курение улучшит настроение) [13, 14]. Эти факторы тесно связаны с моделью Witkiewitz & Marlatt's и имеют установленную связь с повышенной вероятностью тяги к курению [15]. Кроме того, биоповеденческие модели предполагают, что стресс вызывает нейрофизиологические изменения, которые усиливают тягу к курению [8, 16], усиливают индуцированную стрессом тягу к поиску никотина [17], снижают мотивацию к отказу от курения и повышают риск срыва [11]. Таким образом, стресс, вероятно, является важным фактором, влияющим на многочисленные когнитивные и физиологические предпосылки отказа от курения [11, 16, 18, 19].

Учитывая вышеизложенные факты, представляет интерес вопрос, каким образом ЖИ, как один из главных маркеров хронического стресса, связано с курением. Ухудшает ли ЖИ ресурсы преодоления и усугубляет ли причины курения, ухудшая возможность преодолеть тягу к курению?

Целью настоящего исследования было проанализировать ассоциации ЖИ, как маркера хронического социального стресса, с курением в случайной репрезентативной выборке у лиц 25-44 лет г. Новосибирска.

Материал и методы

В НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН в 2013-2016гг проведено исследование случайной репрезентативной выборки лиц 25-44 лет в одном из районов г. Новосибирска (бюджетная тема, рег. № FWNR-2024-0002). Обследовано 975 лиц (средний возраст мужчин 34±0,4 года (n=427), отклик — 71%; средний возраст женщин 35±0,4 года (n=548), отклик — 72%). Общее обследование проводилось по стандартным методикам, включенным в программу Всемирной организации здравоохранения "MONICA-психосоциальная (MOPSY)". Новосибирский центр работает по этой программе с 1983г[1].

Для оценки уровня ЖИ был использован краткий опросник Maastricht Vital Exhaustion Questionnaire (MQ), интегрированный в протокол программы ВОЗ "MONICA-психосоциальная (MOPSY)"[1].

Опросник состоял из 14 утверждений, для ответа на каждое утверждение было предусмотрено 3 ответа: "да", "нет", "не знаю". При анализе результатов теста имели в виду, что общий итоговый показатель мог находиться в диапазоне от 0 до 14 баллов. При этом, чем выше итоговый показатель, тем выше уровень ЖИ. При интерпретации показателей использовались следующие ориентировочные оценки ЖИ: от 0 до 4 баллов — нет ЖИ (НЖИ), 5-9 баллов — средний уровень ЖИ (СЖИ), 10-14 баллов — ВЖИ. Отношение к курению определяли по шкале "Знание и отношение к своему здоровью". Шкалы депрессии и "Знание и отношение к своему здоровью" ранее апробированны и валидированны к изучаемой группе в программе ВОЗ "MONICA-психосоциальная (MOPSY)"[1]. Был задан вопрос: "Пытались ли Вы когда-нибудь изменить что-либо в своем курении?" В соответствии с протоколом программы были предусмотрены следующие варианты ответов: 1. "никогда не курил", 2. "курил, но бросил", 3. "курю, но меньше", 4. "курю, но бросал на некоторое время", 5 "пытался изменить курение, но безуспешно", 6. "курю, никогда не пытался бросить". Если участник исследования выбрал ответ 1. "никогда не курил", то считалось, что он или она некурящие. Если респондент выбрал ответы 2-6 — курящий, поскольку если участник исследования в течение года выкурил хотя бы одну сигарету, то рассматривался как курящий. В соответствии с протоколом программы, если респондент бросал курить на какое-то время или пытался изменить статус курения, он рассматривался как "пытающийся изменить тягу к курению"[1].

Результаты, полученные при анализе шкал, были обработаны в соответствии с алгоритмами, представленными программой ВОЗ "MONICA".

Участники исследования самостоятельно заполняли шкалы депрессии и "Знание и отношение к своему здоровью". Лица, некорректно заполнившие шкалы (ошибки, отказы, пропуски), из математического анализа были исключены.

Статистический анализ проводился с помощью пакета программ SPSS версия 13 [20]. Для проверки статистической значимости различий между группами использовали: непараметрический критерий χ^2 Пирсона, не требующий никаких предположений относительно параметров совокупности. Данные представлены в виде значения χ^2, df — степени свободы и уровня значимости — p, и были сверены с таблицей критических значений χ^2 [21]. Достоверность была принята при уровне значимости $p<0,05$ [20, 21].

Результаты

Среди лиц 25-44 лет 38,3% мужчин (СЖИ — 32,8% и ВЖИ — 5,5%) и 56,1% женщин (СЖИ — 40,5% и ВЖИ — 15,6%) испытывали ЖИ (χ^2=40,744; df=2, $p<0,001$).

Курили 58,9% лиц обоего пола (среди них были те, кто в течение года "курил, но бросил", "курю, но меньше", "курю, но бросал на некоторое время", "пытался изменить курение, но безуспешно", "курю, никогда не пытался бросить"; среди мужчин — 72,7%, а среди женщин — 48,4%. "Курили, но бросили", т.е. смогли преодолеть тягу к курению 27,1% лиц обоего пола, 29% мужчин и 25,6% женщин. Продолжали курить 31,8% респондентов (среди них были те, кто в течение года указывали, что "курю, но мень-

[1] World Health Organization. MONICA Psychosocial Optional Study. Suggested Measurement Instruments. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 1988.

Таблица 1

Распространенность курения среди лиц 25-44 лет г. Новосибирска

Пытались ли вы когда-нибудь изменить что-либо в своём курении?	Оба пола		Мужчины		Женщины	
	n	%	n	%	n	%
Никогда не курил	384	41,1	110	27,3	274	51,6
Курил, но бросил	253	27,1	117	29,0	136	25,6
Курю, но меньше	71	7,6	39	9,7	32	6,0
Курю, но бросал на некоторое время	116	12,4	62	15,4	54	10,2
Пытался изменить курение, но безуспешно	68	7,3	47	11,7	21	4,0
Курю, никогда не пытался бросать	42	4,5	28	6,9	14	2,6
Всего	934	100	403	100	531	100
			χ^2=72,374; df=5, p<0,001			

Таблица 2

ЖИ и курение среди лиц 25-44 лет г. Новосибирска

Пытались ли вы когда-нибудь изменить что-либо в своём курении?	ЖИ																	
	Оба пола						Мужчины						Женщины					
	НЖИ		СЖИ		ВЖИ		НЖИ		СЖИ		ВЖИ		НЖИ		СЖИ		ВЖИ	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Никогда не курил	202	41,9	127	36,6	55	52,4	72	28,9	29	22,0	9	40,9	130	55,8	98	45,6	46	55,4
Курил, но бросил	130	27	98	28,2	25	23,8	69	27,7	45	34,1	3	13,6	61	26,2	53	24,7	22	26,5
Курю, но меньше	35	7,3	33	9,5	3	2,9	22	8,8	14	10,6	3	13,6	13	5,6	19	8,8	0	0
Курю, но бросал на некоторое время	59	12,2	47	13,5	10	9,5	42	16,9	18	13,6	2	9,1	17	7,3	29	13,5	8	9,6
Пытался изменить курение, но безуспешно	29	6	28	8,1	11	10,5	25	10,0	17	12,9	5	22,7	4	1,7	11	5,1	6	7,2
Курю, никогда не пытался бросать	27	5,6	14	4,0	1	1,0	19	7,6	9	6,8	0	0	8	3,4	5	2,3	1	1,2
	482	100	347	100	105	100	249	100	132	100	22	100	233	100	215	100	83	100
	χ^2=20,708; df=10, p<0,05						χ^2=14,170; df=10, p>0,05						χ^2=27,117; df=10, p<0,05					

Примечание: ЖИ — жизненное истощение, ВЖИ — высокий уровень жизненного истощения, СЖИ — средний уровень жизненного истощения, НЖИ — нет жизненного истощения.

ше", "курю, но бросал на некоторое время", "пытался изменить курение, но безуспешно", "курю, никогда не пытался бросить"; из них мужчин — 43,7%, женщин — 22,8% (χ^2=72,374; df=5, p<0,001; сравнение между мужчинами и женщинами) (таблица 1).

Пытались чаще "изменить курение, но безуспешно" респонденты обоего пола, испытывающие ВЖИ — 10,5%; среди женщин — 7,2%. Однако удачные попытки "курил, но бросил" чаще наблюдались среди женщин с ВЖИ — 26,5%, чем среди лиц с НЖИ — 26,2% и СЖИ — 24,7% (χ^2=20,708; df=10, p<0,05 среди лиц обоего пола 25-44 лет; χ^2=27,117; df=10, p<0,05 — среди женщин). Различий в отношении к курению у мужчин с разным уровнем ЖИ выявлено не было (χ^2=14,170; df=10, p>0,05) (таблица 2).

Респондентам был задан вопрос: "Некоторые вещи (события) раздражают вас в настоящее время больше, чем раньше?" Среди лиц обоего пола положительный ответ "да" (10,1%) встречался чаще среди тех, кто "пытался изменить курение, но безуспешно", по сравнению с теми, кто ответил "нет" (5,7%) или "не знаю" (7,1%) (χ^2=20,053; df=10, p<0,05). Различий среди мужчин (χ^2=16,558; df=10, p>0,05) и женщин (χ^2=11,357; df=10, p>0,05) по данному вопросу не установлено (таблица 3.1).

Следующий вопрос, который был задан респондентам: "Хотелось ли временами вам умереть?". Курящие женщины (те, кто в течение года указывали, что "курю, но меньше", "курю, но бросал на некоторое время", "пытался изменить курение, но безуспешно", "курю, никогда не пытался бросить") были склонны чаще давать положительный ответ (58,8%), чем отрицательный (46,2%) или испытывая затруднения в ответе на вопрос (48,2%). Среди курящих женщин, кто предпринимал попытки "курю, но бросал на некоторое время" ответ "да" встречался у 21,2%, "нет" — у 8,2% и "не знаю" — у 7,1% (χ^2=20,040; df=10, p<0,05). Среди мужчин (χ^2=14,572; df=10, p>0,05) и лиц обоего пола (χ^2=8,560; df=10, p>0,05) достоверных различий не установлено (таблица 3.2).

На вопрос: "Чувствуете ли Вы в последнее время, что жизнь требует от вас больше сил, чем

Таблица 3.1

Вопросы шкалы ЖИ и отношение к курению у лиц 25-44 лет г. Новосибирска

Пытались ли вы когда-нибудь изменить что-либо в своём курении?	Некоторые вещи (события) раздражают вас в настоящее время больше, чем раньше?																	
	Оба пола						Мужчины						Женщины					
	Да		Нет		Не знаю		Да		Нет		Не знаю		Да		Нет		Не знаю	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Никогда не курил	134	43,5	219	40,5	31	36,5	25	24,5	72	27,9	13	30,2	109	52,9	147	51,9	18	42,9
Курил, но бросил	84	27,3	141	26,1	28	32,9	31	30,4	72	27,9	14	32,6	53	25,7	69	24,4	14	33,3
Курю, но меньше	22	7,1	41	7,6	8	9,4	14	13,7	21	8,1	4	9,3	8	3,9	20	7,1	4	9,5
Курю, но бросал на некоторое время	30	9,7	80	14,8	6	7,1	11	10,8	48	18,6	3	7,0	19	9,2	32	11,3	3	7,1
Пытался изменить курение, но безуспешно	31	10,1	31	5,7	6	7,1	18	17,6	24	9,3	5	11,6	13	6,3	7	2,5	1	2,4
Курю, никогда не пытался бросать	7	2,3	29	5,4	6	7,1	3	2,9	21	8,1	4	9,3	4	1,9	8	2,8	2	4,8
Всего	308	100	541	100	85	100	102	100	258	100	43	100	206	100	283	100	42	100
	χ^2=20,053; df=10, p<0,05						χ^2=16,558; df=10, p>0,05						χ^2=11,357; df=10, p>0,05					

Примечание: ЖИ — жизненное истощение.

Таблица 3.2

Вопросы шкалы ЖИ и отношение к курению среди лиц 25-44 лет г. Новосибирска

Пытались ли вы когда-нибудь изменить что-либо в своём курении?	Хотелось ли временами вам умереть?																	
	Оба пола						Мужчины						Женщины					
	Да		Нет		Не знаю		Да		Нет		Не знаю		Да		Нет		Не знаю	
Никогда не курил	45	36,6	302	41,5	37	44	10	26,3	92	27,3	8	28,6	35	41,2	210	53,8	29	51,8
Курил, но бросил	34	27,6	198	27,2	21	25	12	31,6	97	28,8	8	28,6	22	25,9	101	25,9	13	23,2
Курю, но меньше	6	4,9	60	8,3	5	6	1	2,6	35	10,4	3	10,7	5	5,9	25	6,4	2	3,6
Курю, но бросал на некоторое время	23	18,7	87	12	6	7,1	5	13,2	55	16,3	2	7,1	18	21,2	32	8,2	4	7,1
Пытался изменить курение, но безуспешно	12	9,8	46	6,3	10	11,9	8	21,1	35	10,4	4	14,3	4	4,7	11	2,8	6	10,7
Курю, никогда не пытался бросать	3	2,4	34	4,7	5	6	2	5,3	23	6,8	3	10,7	1	1,2	11	2,8	2	3,6
Всего	123	100	727	100	84	100	38	100	337	100	28	100	85	100	390	100	56	100
	χ^2=14,572; df=10, p>0,05						χ^2=8,560; df=10, p>0,05						χ^2=20,040; df=10, p<0,05					

Примечание: ЖИ — жизненное истощение.

Таблица 3.3

Вопросы шкалы ЖИ и отношение к курению среди лиц 25-44 лет г. Новосибирска

Пытались ли вы когда-нибудь изменить что-либо в своём курении?	Чувствуете ли вы в последнее время, что жизнь требует от вас больше сил, чем у вас осталось?																	
	Оба пола						Мужчины						Женщины					
	Да		Нет		Не знаю		Да		Нет		Не знаю		Да		Нет		Не знаю	
Никогда не курил	111	39,8	238	41,6	35	42,2	18	19,4	80	28,8	12	37,5	93	50	158	53,7	23	45,1
Курил, но бросил	76	27,2	159	27,8	18	21,7	32	34,4	80	28,8	5	15,6	44	23,7	79	26,9	13	25,5
Курю, но меньше	24	8,6	41	7,2	6	7,2	13	14	25	9	1	3,1	11	5,9	16	5,4	5	9,8
Курю, но бросал на некоторое время	41	14,7	65	11,4	10	12	15	16,1	42	15,1	5	15,6	26	14	23	7,8	5	9,8
Пытался изменить курение, но безуспешно	23	8,2	33	5,8	12	14,5	13	14	27	9,7	7	21,9	10	5,4	6	2	5	9,8
Курю, никогда не пытался бросать	4	1,4	36	6,3	2	2,4	2	2,2	24	8,6	2	6,2	2	1,1	12	4,1	0	0
Всего	279	100	572	100	83	100	93	100	278	100	32	100	186	100	294	100	51	100
	χ^2=22,783; df=10, p<0,05						χ^2=19,593; df=10, p<0,05						χ^2=20,734; df=10, p<0,05					

Примечание: ЖИ — жизненное истощение.

Таблица 3.4

Вопросы шкалы ЖИ и отношение к курению среди лиц 25-44 лет г. Новосибирска

Пытались ли вы когда-нибудь изменить что-либо в своём курении?	Вы когда-нибудь просыпались с чувством изнеможения и усталости?																	
	Оба пола						Мужчины						Женщины					
	Да		Нет		Не знаю		Да		Нет		Не знаю		Да		Нет		Не знаю	
Никогда не курил	163	43,5	195	40,5	26	33,8	34	26,2	65	27,1	11	33,3	129	52,7	130	53,7	15	34,1
Курил, но бросил	104	27,7	125	25,9	24	31,2	38	29,2	65	27,1	14	42,4	66	26,9	60	24,8	10	22,7
Курю, но меньше	28	7,5	41	8,5	2	2,6	17	13,1	22	9,2	0	0	11	4,5	19	7,9	2	4,5
Курю, но бросал на некоторое время	42	11,2	58	12	16	20,8	17	13,1	41	17,1	4	12,1	25	10,2	17	7,	12	27,3
Пытался изменить курение, но безуспешно	27	7,2	33	6,8	8	10,4	18	13,8	25	10,4	4	12,1	9	3,7	8	3,3	4	9,1
Курю, никогда не пытался бросать	11	2,9	30	6,2	1	1,3	6	4,6	22	9,2	0	0	5	2	8	3,3	1	2,3
Всего	375	100	482	100	77	100	130	100	240	100	33	100	245	100	242	100	44	100
	χ^2=19,064; df=10, p<0,05						χ^2=19,713; df=10, p<0,05						χ^2=20,551; df=10, p<0,05					

Примечание: ЖИ — жизненное истощение.

у вас осталось?" Ответ "да" преобладал среди тех лиц, кто "курю, но бросал на некоторое время", как среди обоих полов (14,7%) (χ^2=22,783; df=10, p<0,05), так среди мужчин (16,1%) (χ^2=19,593; df=10, p<0,05) и женщин (14%) (χ^2=20,734; df=10, p<0,05) (таблица 3.3).

На вопрос: "Вы когда-нибудь просыпались с чувством изнеможения и усталости?" у мужчин ответ "да" преобладал среди тех, кто "пытался изменить курение, но безуспешно" — 13,8% (χ^2=19,713; df=10, p<0,05), а у женщин ответ "да" встречался чаще среди тех, кто "курили, но бросили" — 26,9% (χ^2=20,551; df=10, p<0,05). Среди респондентов обоего пола, ответивших "да" на вышеуказанный вопрос, "пытался изменить курение, но безуспешно" — 7,2%, с отрицательным ответом — 6,8% (χ^2=19,064; df=10, p<0,05) (таблица 3.4).

Обсуждение

Анализ полученных результатов показал, что две трети из обследованных молодых людей курили, из них смогли бросить курить только одна треть, а остальные продолжили курить. Известно, что успешный отказ от курения обеспечивает существенную пользу для здоровья [22], но подавляющему большинству курильщиков, которые пытаются бросить курить, не удается достичь долгосрочного воздержания [23, 24]. Изучение факторов, связанных с неспособностью бросить курить, может предоставить важную информацию для улучшения программ по прекращению курения [24]. Исследователи в области прекращения курения отличают единичный случай прекращения курения во время попытки бросить курить от рецидива курения или неудачной попытки бросить курить, характеризующейся возвращением к регулярному курению. Курильщики, которые бросают курить раньше и чаще во время попытки бросить курить, подвергаются более высокому риску полного рецидива, но этот процесс часто влечет за собой несколько случаев отказа от курения в течение нескольких дней или недель [25]. Курильщики регулярно сообщают, что курение дает потенциальную передышку от последствий стрессовых переживаний [13]. Эмпирические исследования подтвердили эти сообщения, подчеркнув, что стресс является ключевым фактором, провоцирующим срыв отказа от курения во время попытки бросить курить [26]. Известно, что ЖИ развивается в результате срыва адаптации к хроническому стрессу [27] и, следовательно, рассматривается как маркер хронической стрессовой реакции [3]. Попытки оценить связь между курением и ЖИ предпринимались и ранее, но не всегда успешно. Например, исследование, проведенное Флорес М. А. (2019) [28], посвященное оценке связи курения и ЖИ среди работников предприятий Южного Урала, не выявило статистически значимой ассоциации между степенью ЖИ и статусом курения. Напротив, в более раннем исследовании, проведенном Prescott E, et al. (2003), наиболее выраженная связь с ЖИ, наблюдалась с поведенческими факторами риска, в т.ч. с курением и социально-экономическими факторами [29].

В нашей выборке лиц 25-44 лет, оказалась довольно высокая распространенность ЖИ, которая составила 38,3% у мужчин и 56,1% у женщин. Среди тех, кто безрезультативно стремился преодолеть тягу к курению, преимущественно встречались лица с ВЖИ, как в общей выборке (10,5%), так и среди женщин (7,2%); а также те (10,1%) в выборке, кто считал, что, в настоящее время отдельные явления или эпизоды досаждают им сильнее, чем раньше.

Среди респондентов, кто смог на некоторое время бросить курить, но затем возобновил, вновь

преобладало мнение, что "в последнее время жизнь требует от них больше сил, чем осталось", как в общей выборке (14,7%), так и среди мужчин (16,1%) и женщин (14%) в отдельности. Среди курящих женщин в выборке в целом (58,8%), а также среди женщин, которые смогли бросить курить на непродолжительное время (21,2%), чаще встречался положительный ответ "что им хотелось временами умереть". Среди мужчин (13,8%), кто неудачно пробовал бросить курение, а среди женщин, кто смог преодолеть тягу к курению (26,9%), чаще встречался ответ "что иногда они просыпались с чувством изнеможения и усталости".

Таким образом, можно предположить, что ЖИ, как центральный фактор хронических стрессовых переживаний, играет роль в последующих рецидивах курения. Большинство попыток бросить курить безуспешны, а стресс часто характеризуется как моментальный фактор последующих рецидивов курения.

Заключение

Среди лиц обоего пола 25-44 лет более трети мужчин и более половины женщин испытывали ЖИ. Из них: курили 2/3 мужчин, бросили — одна треть; курила и бросила курить половина женщин. Для лиц с высоким уровнем ЖИ, кто полагал, что "некоторые вещи (события) раздражали их больше, чем раньше", "жизнь требует больше сил, чем осталось", или они "просыпались с чувством изнеможения и усталости", побороть тягу к курению оказалось намного сложнее. Таким образом, можно предположить, что ЖИ, как центральный фактор хронических стрессовых переживаний, играет роль в последующих рецидивах курения. Большинство попыток бросить курить безуспешны, а стресс часто характеризуется как моментальный фактор последующих рецидивов курения.

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

Литература/References

1. Epel ES, Crosswell AD, Mayer SE, et al. More than a feeling: A unified view of stress measurement for population science. Front Neuroendocrinol. 2018;49:146-69. doi:10.1016/j.yfrne.2018.03.001.
2. Saarinen A, Keltikangas-Järvinen L, Viding E, et al. Compassion protects against vital exhaustion and negative emotionality. Motiv Emot. 2021;4:506-17. doi:10.1007/s11031-021-09878-2.
3. Koertge J, Al-Khalili F, Ahnve S, et al. Cortisol and vital exhaustion in relation to significant coronary artery stenosis in middle-aged women with acute coronary syndrome. Psychoneuroendocrinol. 2002;8:893-906. doi:10.1016/S0306-4530(02)00002-1.
4. Keltikangas-Järvinen L, Heponiemi T. Vital exhaustion, temperament, and cardiac reactivity in task-induced stress. Biol Psychol. 2004;65:121-35. doi:10.1016/S0301-0511(03)00112-1.
5. Kudielka BM, von Känel R, Preckel D, et al. Exhaustion is associated with reduced habituation of free cortisol responses to repeated acute psychosocial stress. Biol Psychol. 2006;72:147-53. doi:10.1016/j.biopsycho.2005.09.001.
6. Halford C, Anderzén I, Arnetz B. Endocrine measures of stress and self-rated health: A longitudinal study. J Psychosom Res. 2003;55:317-20. doi:10.1016/S0022-3999(02)00634-7.
7. Nicolson NA, van Diest R. Salivary cortisol patterns in vital exhaustion. J Psychosom Res. 2000;49:335-42. doi:10.1016/S0022-3999(00)00166-5.
8. McKee SA, Sinha R, Weinberger AH, et al. Stress decreases the ability to resist smoking and potentiates smoking intensity and reward. J Psychopharmacol. 2011;4:490-502. doi:10.1177/0269881110376694.
9. Volz AR, Dennis PA, Dennis MF, et al. The role of daily hassles and distress tolerance in predicting cigarette craving during a quit attempt. Nicotine Tob Res. 2014;6:872-75. doi:10.1093/ntr/ntt286.
10. Maciejewski PK, Prigerson HG, Mazure CM. Self-efficacy as a mediator between stressful life events and depressive symptoms: Differences based on history of prior depression. BJPsych. 2000;4:373-8. doi:10.1192/bjp.176.4.373.
11. Sinha R. Chronic stress, drug use, and vulnerability to addiction. Ann NY Acad Sci. 2008;1:105-30. doi:10.1196/annals.1441.030.
12. LeBlanc VR. The effects of acute stress on performance: implications for health professions education. Acad Med. 2009;10:S25-33. doi:10.1097/ACM.0b013e3181b37b8f.
13. Kassel JD, Stroud LR, Paronis CA. Smoking, stress, and negative affect: correlation, causation, and context across stages of smoking. Psychol Bull. 2003;2:270-304. doi:10.1037/0033-2909.129.2.270.
14. Shadel WG, Mermelstein RJ. Cigarette smoking under stress: The role of coping expectancies among smokers in a clinic-based smoking cessation program. Health Psychol. 1993;6:443-50. doi:10.1037//0278-6133.12.6.443.
15. Cambron C, Haslam AK, Baucom BRW, et al. Momentary precipitants connecting stress and smoking lapse during a quit attempt. Health Psychol. 2019;12:1049-058. doi:10.1037/hea0000797.
16. Richards JM, Stipelman BA, Bornovalova MA, et al. Biological mechanisms underlying the relationship between stress and smoking: state of the science and directions for future work. Biol Psychol. 2011;1:1-12. doi:10.1016/j.biopsycho.2011.06.009.
17. Mantsch JR, Baker DA, Funk D, et al. Stress-induced reinstatement of drug seeking: 20 years of progress. Neuropsychopharmacol. 2016;1:335-56. doi:10.1038/npp.2015.142.
18. Shiffman S. Reflections on smoking relapse research. Drug Alcohol Rev. 2006;1:15-20. doi:10.1080/09595230500459479.
19. Witkiewitz K, Marlatt GA. Relapse prevention for alcohol and drug problems: that was Zen, this is Tao. Am Psychol. 2004;4:224-35. doi:10.1037/0003-066X.59.4.224.
20. Bühl A, Zöfel P. SPSS Version 10. Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows, 2005, 608 p.
21. Glantz S. Primer of Biostatistics. McGraw Hill/ Medical; 7th edition, 2011, 320 p. ISBN: 100071781501.
22. Alberg AJ, Shopland DR, Cummings KM. The 2014 Surgeon General's report: commemorating the 50th Anniversary of the 1964 Report of the Advisory Committee to the US Surgeon General and updating the evidence on the health consequences of cigarette smoking. Am J Epidemiol. 2014;4:403-12. doi:10.1093/aje/kwt335.

23. Wu P, Wilson K, Dimoulas P, Mills EJ. Effectiveness of smoking cessation therapies: a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health. 2006;1:300. doi:10.1186/1471-2458-6-300.
24. Sukhovskaya OA, Kulikov VD. Smoking: the current state of the problem in the Russian Federation. Asthma and allergies. 2016;4:3-7. (In Russ.) Суховская О. А., Куликов В. Д. Курение: современное состояние проблемы в РФ. Астма и аллергия. 2016;4:3-7.
25. Vangeli E, Stapleton J, Smit ES, et al. Predictors of attempts to stop smoking and their success in adult general population samples: a systematic review. Addiction. 2011;12:2110-21. doi:10.1111/j.1360-0443.2011.03565.x.
26. Oberleitner L, Moore KE, Verplaetse T, et al. Developing a laboratory model of smoking lapse targeting stress and brief nicotine deprivation. Exp Clin Psychopharmacol. 2018;3:244-50. doi:10.1037/pha0000187.
27. Drapkina OM, Shishkova VN, Kotova MB. Psychoemotional risk factors for chronic non-infectious diseases in outpatient practice. Methodological recommendations for therapists. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(10): 3438. (In Russ.) Драпкина О. М., Шишкова В. Н., Котова М. Б. Психоэмоциональные факторы риска хронических неинфекционных заболеваний в амбулаторной практике. Методические рекомендации для терапевтов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(10): 3438. doi:10.15829/1728-8800-2022-3438.
28. Flores MA. Assessment of the relationship between smoking and vital exhaustion among employees of a Southern Urals enterprise. Human ecology. 2019;06:59-64. (In Russ.) Флорес М. А. Оценка связи курения и жизненного истощения среди работников предприятия Южного Урала. Экология человека. 2019;06:59-64. doi:10.33396/1728-0869-2019-6-59-64.
29. Prescott E, Holst C, Grønbæk M, Schnohr P, et al. Vital exhaustion as a risk factor for ischaemic heart disease and all-cause mortality in a community sample. A prospective study of 4084 men and 5479 women in the Copenhagen City Heart Study Int J Epidemiol. 2003;6:990-7. doi:10.1093/ije/dyg235.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(3):3903.
doi: 10.15829/1728-8800-2024-3903
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

Ассоциация между смертностью от болезней системы кровообращения и депривацией у взрослого населения России

Зеленина А. А., Шальнова С. А., Муромцева Г. А., Капустина А. В., Баланова Ю. А., Евстифеева С. Е., Имаева А. Э., Карамнова Н. С., Швабская О. Б., Максимов С. А.

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

По данным Федеральной государственной службы статистики России с 1970 по 2019гг сердечно-сосудистые заболевания остаются одной из основных причин смерти в России. На сегодняшний день связь между смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний и показателями депривации в России остается недостаточно изученной.

Цель. Выявить связи между региональной депривацией и смертностью от болезней системы кровообращения среди взрослого населения России.

Материал и методы. Российский индекс депривации использовался для измерения уровня депривации. Показатели индекса были получены из официальных статистических данных Росстата и Всероссийской переписи населения за 2010г. Смертность от болезней системы кровообращения по возрасту (пятилетние группы) и полу в субъектах России с 2006 по 2012гг получена из российской базы данных по рождаемости и смертности Центра демографических исследований Российской экономической школы.

Результаты. Полностью скорректированная модель показала, снижение смертности (MRR — Mortality Rate Ratios (соотношение уровней смертности) 0,93; 95% доверительный интервал: 0,91-0,94) в регионах с наибольшей общей депривацией по сравнению с наименее депривированными регионами. Наблюдается снижении смертности в наиболее социально-депривированных регионах по сравнению с наименее депривированными. Полностью скорректированная модель продемонстрировала тенденцию к увеличению смертности в зависимости от уровня экономической депривации (от менее депривированных (Q2) до более депривированных (Q3 и Q4) по сравнению с наименее депривированными регионами (Q1)). Наше исследование показало рост смертности в наиболее экологически-депривированных регионах — MRR 1,02; 95% доверительный интервал: 1,00-1,04.

Заключение. В исследовании установлена связь между общей, социальной, экономической и экологической депривацией и смертностью от болезней системы кровообращения.

Ключевые слова: индекс депривации, смертность от болезней системы кровообращения, контекстуальные факторы.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 25/12-2023
Рецензия получена 15/01-2024
Принята к публикации 26/02-2024

CC BY 4.0

Для цитирования: Зеленина А. А., Шальнова С. А., Муромцева Г. А., Капустина А. В., Баланова Ю. А., Евстифеева С. Е., Имаева А. Э., Карамнова Н. С., Швабская О. Б., Максимов С. А. Ассоциация между смертностью от болезней системы кровообращения и депривацией у взрослого населения России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2024;23(3):3903. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3903. EDN EWEKFJ

Association between cardiovascular mortality and deprivation in the adult population of Russia

Zelenina A. A., Shalnova S. A., Muromtseva G. A., Kapustina A. V., Balanova Yu. A., Evstifeeva S. E., Imaeva A. E., Karamnova N. S., Shvabskaya O. B., Maksimov S. A.

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

According to the Federal State Statistics Service of Russia, from 1970 to 2019, cardiovascular diseases remain one of the main causes of death in Russia. To date, the relationship between cardiovascular mortality and deprivation in Russia remains insufficiently studied.

Aim. To identify the relationship between regional deprivation and cardiovascular mortality among the adult population of Russia.

Material and methods. The Russian deprivation index was used to measure the deprivation level. The index indicators were obtained

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: nasty-zelenin@yandex.ru

[Зеленина А. А.* — м.н.с. лаборатории геопространственных и средовых факторов здоровья отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-4720-6674, Шальнова С. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2087-6483, Муромцева Г. А. — к.б.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-0240-3941, Капустина А. В. — с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-9624-9374, 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., с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-9332-0622, Карамнова Н. С. — д.м.н., руководитель лаборатории эпидемиологии питания, ORCID: 0000-0002-8604-712X, Швабская О. Б. — н.с. лаборатории эпидемиологии питания, ORCID: 0000-0001-9786-4144, Максимов С. А. — д.м.н., руководитель лаборатории геопространственных и средовых факторов здоровья отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-0545-2586].

from official Rosstat statistics and the All-Russian Population Census for 2010. Cardiovascular mortality by age (five-year groups) and sex in the constituent entities of Russia from 2006 to 2012 was obtained from the Russian database on fertility and mortality of the Center for Demographic Research of the Russian Economic School.

Results. The fully adjusted model showed a reduction in mortality (Mortality Rate Ratio (MRR), 0,93; 95% confidence interval: 0,91-0,94) in regions with the greatest overall deprivation compared to the least deprived regions. There is a decrease in mortality in the most socially deprived regions compared to the least deprived ones. The fully adjusted model showed a trend toward increased mortality across levels of economic deprivation (from less deprived (Q2) to more deprived (Q3 and Q4) compared to least deprived regions (Q1)). Our study showed an increase in mortality in the most environmentally deprived regions — MRR, 1,02; 95% confidence interval: 1,00-1,04.

Conclusion. The study established a link between general, social, economic and environmental deprivation and cardiovascular mortality.

Keywords: deprivation index, cardiovascular mortality, contextual factors.

Relationships and Activities: none.

Zelenina A. A.* ORCID: 0000-0003-4720-6674, Shalnova S. A. ORCID: 0000-0003-2087-6483, Muromtseva G. A. ORCID: 0000-0002-0240-3941, Kapustina A. V. ORCID: 0000-0002-9624-9374, Balanova Yu. A. ORCID: 0000-0001-8011-2798, Evstifeeva S. E. ORCID: 0000-0002-7486-4667, Imaeva A. E. ORCID: 0000-0002-9332-0622, Karamnova N. S. ORCID: 0000-0002-8604-712X, Shvabskaya O. B. ORCID: 0000-0001-9786-4144, Maksimov S. A. ORCID: 0000-0003-0545-2586.

*Corresponding author: nasty-zelenin@yandex.ru

Received: 25/12-2023
Revision Received: 15/01-2024
Accepted: 26/02-2024

For citation: Zelenina A. A., Shalnova S. A., Muromtseva G. A., Kapustina A. V., Balanova Yu. A., Evstifeeva S. E., Imaeva A. E., Karamnova N. S., Shvabskaya O. B., Maksimov S. A. Association between cardiovascular mortality and deprivation in the adult population of Russia. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(3):3903. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3903. EDN EWEKFJ

БСК — болезни системы кровообращения, ДИ — доверительный интервал, ОР — относительный риск, OR — Odds Ratio (отношение шансов), РИД — российский индекс депривации, Росстат — Федеральная служба государственной статистики России, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, AIC — Akaike information criterion (информационный критерий Акаике), HR — hazard ratio (отношение рисков), M — model (модель), MRR — Mortality Rate Ratios (сотношение уровней смертности), PM 2.5 — мельчайшие частицы, размером от 0,001 до 2,5 микрометра (мкм), находящиеся в воздухе, Q — quantile (квантиль), RD — Rate Difference (разница в уровне смертности между наименее депривированными регионами (Q1) (референс) и более депривированными регионами (Q2, Q3, Q4)), SE — стандартная ошибка.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- На сегодняшний день связь между смертностью от болезней системы кровообращения и показателями депривации территории в России остается недостаточно изученной.
- Российский индекс депривации учитывает особенности экологических и социально-экономических характеристик территорий регионов России.

Что добавляют результаты исследования?

- Исследование является первым комплексным популяционным исследование смертности от болезней системы кровообращения в России за период с 2006 по 2012гг, которое проведено с учетом возрастных групп, года смерти, пола и контекстуальных факторов.

Key messages

What is already known about the subject?

- To date, the relationship between cardiovascular and deprivation in Russian regions remains insufficiently studied.
- The Russian deprivation index takes into account the specific environmental and socio-economic characteristics of Russian regions.

What might this study add?

- This is the first comprehensive population-based study of cardiovascular mortality in Russia for the period from 2006 to 2012, which was conducted taking into account age groups, year of death, sex and contextual factors.

Введение

По данным Федеральной государственной службы статистики России (Росстат) с 1970 по 2019гг сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются одной из основных причин смерти в России[1]. В ряде исследований изучалась связь между смертностью от ССЗ и такими показателями, как ограниченный доступ к продуктам питания, низкий уровень образования, низкий уровень доходов населения России [1-9]. Кроме того, изучена связь между факторами риска развития ССЗ и индивидуальными показателями депривации [10-12]. Чаще всего в таких исследованиях используются показатели индивидуальной депривации (у респондентов непосредственно спрашивают об их уровне дохода, образовании и др.).

На сегодняшний день связь между смертностью от ССЗ и показателями депривации в России остается недостаточно изученной. Непосредственный интерес представляют индексы, которые включают региональные социально-экономические и экологические показатели, что

[1] Росстат. Российский статистический ежегодник. https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/12994. Дата обращения: 10 марта 2023.

Таблица 1

Элементы РИД

Социальный	Экономический	Экологический
Доля семей с ⩾3 детьми	Удельный вес домохозяйств с печным отоплением	Число лесных пожаров
Удельный вес домохозяйств, где проживает >5 человек	Удельный вес домохозяйств без горячей воды	Выбросы от стационарных источников оксид азота
Уровень безработицы	Удельный вес домохозяйств без канализации	Выбросы из стационарных источников оксид серы
Доля детей <5 лет	Доля населения с уровнем дохода ниже величины прожиточного минимума	Выбросы от стационарных источников оксид углерода
Удельный вес домохозяйств с стационарной телефонной связью	Домохозяйства с канализацией через систему труб в выгребные ямы и т.п. (%)	Число зарегистрированных экологических преступлений
		Количество вредных выбросов от автомобилей
		Площадь погибших лесных насаждений

Примечание: РИД — российский индекс депривации.

позволяет изучать более сложные механизмы влияния депривации на состояние здоровья.

Зеленина А. А. с др. отнесли данный тип индексов к мультикатегориальным [13]. Помимо применения в исследовательской деятельности мультикатегориальные индексы используются и на практике; например, органы здравоохранения используют данные индексы для разработки программ профилактики ССЗ и сахарного диабета с учетом особенностей места проживания населения [14-16]. Кроме того, эти индексы использовались для разработки новых инструментов для оценки сердечно-сосудистых рисков или для совершенствования существующих [17-21].

Целью исследования было изучение связи между региональной депривацией и смертностью от болезней системы кровообращения (БСК) среди взрослого населения России.

Материал и методы

Источник данных. Смертность от БСК в разбивке по возрасту (пятилетние группы) и полу в субъектах России с 2006 по 2012гг была получена из Российской базы данных по рождаемости и смертности Центра демографических исследований Российской экономической школы[2]. Смертность от БСК (I00-I99) классифицируется по Российской номенклатуре причин смерти на основе Международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10).

Возраст разделен на пятилетние группы (20-24, 25-29, 30-34, 35-39, 40-44, 45-49, 50-54, 55-59, 60-64, 65-69, 70-74, 75-79, 80-84 и старше 85 лет).

Российский индекс депривации (РИД). РИД [22] использовался для измерения уровня депривации. Показатели для индекса получены из официальных публикаций Росстата и Всероссийской переписи населения за 2010г. Для создания индекса использовался метод главных компонент. РИД включает 17 показателей, отражающих социально-экономическую и экологическую депривацию на уровне субъектов РФ. Индекс состоит из трех элементов: социального, экономического и экологического (таблица 1).

Значения РИД и его элементов были разделены на 4 квантиля (1Q: 0-25%; 2Q: 25-50%; 3Q: 50-75%; 4Q: 75-100%) 1-й квантиль (Q1) является наименее депривированной, а 4-й квантиль (Q4) — наиболее депривированной территорией. Индекс позволяет оценить общую депривацию, а его элементы оценивают социальную, экономическую и экологическую депривацию.

Статистический анализ. Данные о смертности представлены как стандартизированные по возрасту и полу коэффициенты смертности на 100 тыс. населения, стратифицированные по уровню общей, социальной, экономической и экологической депривации регионов. Для расчета коэффициента смертности, стандартизированного по возрасту и полу, применили прямой метод стандартизации. В качестве стандарта использовали структуру населения России за 2010г. Для установления ассоциации депривации со смертностью от БСК использовали отрицательную биномиальную регрессию с логарифмической функцией связи, произведя расчет отношения уровней смертности (Mortality Rate Ratios, MRR) и соответствующих 95% доверительных интервалов (ДИ). Этот метод является наиболее подходящим с учетом значительного уровня сверхдисперсии (>1). Для регрессионного анализа использовались абсолютные показатели смертности. Проведено два статистических анализа. При основном анализе в статистические модели включались только независимые переменные (пол, возрастная группа, год смерти). Независимые переменные включались в три этапа. Сначала рассчитывались модели, включающие депривацию региона проживания, затем включали пол и возрастную группу и на последнем этапе добавляли год смерти. Для анализа чувствительности в статистические модели помимо независимых переменных включали рандомизированный эффект (только случайный перехват) с учетом кластеризации на уровне федерального округа. Сначала рассчитали модели, включающие депривацию

[2] Российская база данных по рождаемости и смертности. Центр демографических исследований Российской экономической школы, Москва (Россия). База данных доступна по адресу: http://demogr.nes.ru/index.php/ru/demogr_indicat/data. Дата обращения: 11 октября 2022.

Таблица 2

Число субъектов и численность населения РФ за период с 2006 по 2012гг, стратифицированные по уровню общей, социальной, экономической и экологической депривации

Показатель		Численность населения		Число субъектов РФ
		Мужчины	Женщины	
РИД	Q1	87160054	107983000	20
	Q2	80715416	100070479	21
	Q3	91830565	112299456	21
	Q4	97224427	116835936	21
Социальный элемент	Q1	91993267	115310938	20
	Q2	84451765	103807609	21
	Q3	101028713	123705826	21
	Q4	79456717	94364498	21
Экономический элемент	Q1	133941657	164328256	20
	Q2	86238965	105401297	21
	Q3	84102408	103243356	21
	Q4	52647432	64215962	21
Экологический элемент	Q1	37291254	46449666	20
	Q2	92154721	113535116	21
	Q3	94014923	114819420	21
	Q4	133469564	162384669	21

Примечание: Q1 — наименее депривированный регион, Q4 — наиболее депривированный регион, Q — квантиль; РИД — российский индекс депривации.

региона и федерального округа проживания, затем включили пол и возрастную группу, а на последнем этапе добавили год смерти. Информационный критерий Акаике (Akaike information criterion, AIC) и тест отношения правдоподобия использовались для выбора подходящих статистических моделей. В анализ вошли 83 субъекта России (таблица 2).

Все анализы проводились с использованием R версии 4.1.3. Для основного анализа использовали пакет MASS, для анализа чувствительности — пакет glmmTMB.

Результаты

С 2006 по 2012гг среди взрослого населения России в возрасте ⩾20 лет зарегистрировано 8058173 случаев смерти от БСК. Из них 3638898 смертей зарегистрировано среди мужчин и 4419275 смертей среди женщин.

В наименее депривированных регионах умерло 841209 (43,9%) мужчин и 1074913 (56,1%) женщин, в наиболее депривированных регионах — 876593 (46,0%) мужчин и 1027370 (54,0%) женщин. В наименее социально-депривированных регионах умерло 967854 (43,6%) мужчин и 1253158 (56,4%) женщин, в наиболее социально-депривированных регионах — 665184 (46,7%) мужчин и 760357 (53,3%) женщин. В наименее экономически-депривированных регионах умерло 1267313 (44,6%) мужчин и 1576251 (55,4%) женщин, в наиболее экономически-депривированных регионах — 561640 (45,7%) мужчин и 666299 (54,3%) женщин. В наименее экологически-депривированных регионах умерло 373331 (45,0%) мужчин и 456062 (55,0%) женщин, в наиболее экологически-депривированных регионах — 1340538 (45,4%) мужчин и 1610947 (54,6%) женщин.

В регионах с наибольшей общей депривацией (Q4) выявлен самый низкий уровень смертности от БСК, стандартизированной по полу и возрасту за период с 2006 по 2012гг (рисунок 1 A). Наблюдается снижение уровня смертности от БСК во всех квантилях общей депривации за период с 2006 по 2012гг.

Уровень смертности во всех квантилях социальной депривации снизился за период с 2006г по 2012г, при этом наиболее резкое снижение уровня смертности от БСК наблюдается в наиболее депривированных регионах (Q4) (рисунок 1 B).

В регионах с высокой экономической депривацией (Q4, Q3, Q2) выявлен высокий уровень смертности от БСК, стандартизированной по полу и возрасту за период с 2006г по 2012г (рисунок 1 C). Хотя уровень смертности во всех квантилях депривации за период 2006-2012гг снизился, в регионах с наибольшей экономической депривацией смертность от БСК остается выше, чем в наименее депривированных регионах.

В более экологически-депривированных регионах (Q2) уровень смертности от БСК, стандартизированной по полу и возрасту за период 2006-2012гг оказался самым высоким (рисунок 1 D). Во всех квантилях депривации до 2010г наблюдается плавное снижение уровня смертности, а в период с 2010г по 2012г — резкое снижение.

В 2006г в регионах с наибольшей общей депривацией было на 104,56 стандартизированных по полу и возрасту случаев смерти от БСК/100 тыс. населения (95% ДИ: -134,20; -74,92) меньше, чем в наименее депривированных (Q1) регионах. В 2012г данный показатель уменьшился и составил 29,94 смертей/100 тыс. населения (95% ДИ: -48,82; -11,05), при сравнении с наименее депривированными регионами.

В 2006г в наиболее социально-депривированных регионах было на 144,77 стандартизированных по полу и возрасту случаев смерти от БСК/100 тыс. чел. населения (95% ДИ: -161,62; -127,93) меньше по сравнению с наименее депривированными регионами. В 2012г в наиболее социально-депривированных регионах на 69,50 смертей/100 тыс. чел. населения (95% ДИ: -81,66; -57,34) было меньше по сравнению с наименее депривированными регионами.

В 2006г в наиболее экономически-депривированных регионах уровень стандартизированной смертности от БСК был выше на 18,33 смертей/100 тыс. чел. населения (95% ДИ: -11,80; 48,46) при сравнении с наименее депривированными ре-

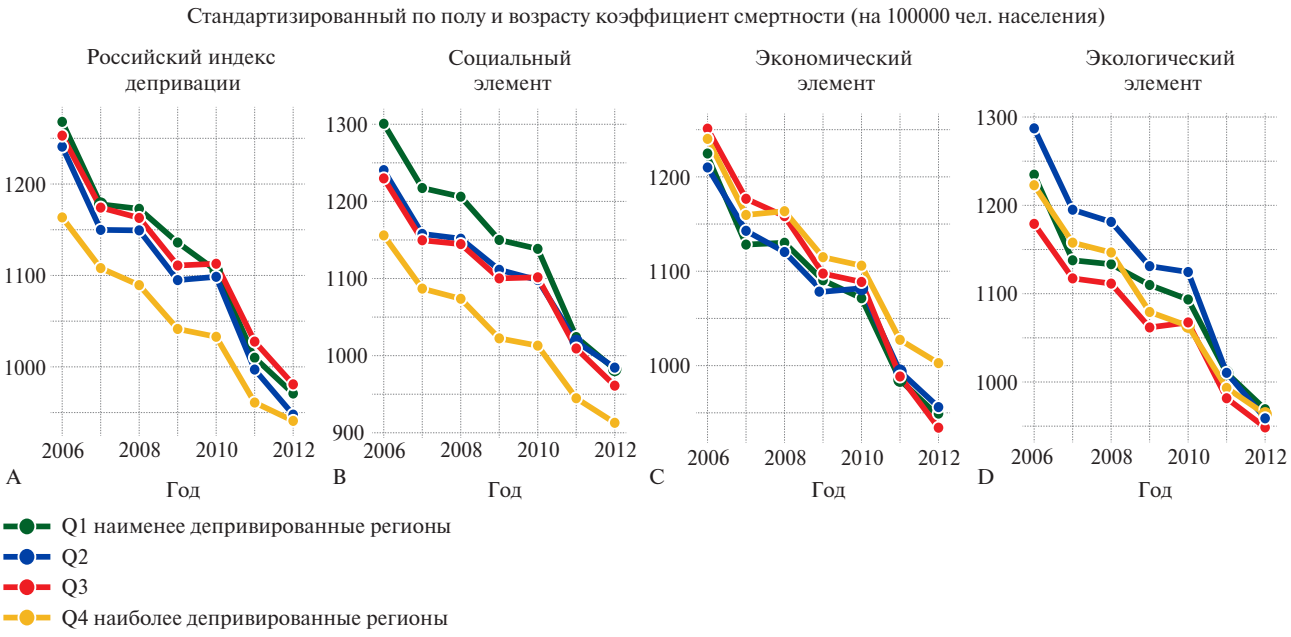


Рис. 1 Стандартизированный по полу и возрасту коэффициент смертности от БСК, стратифицированный по общей, социальной, экономической и экологической депривации регионов с 2006 по 2012гг: *A* — общая депривация, *B* — социальная депривация, *C* — экономическая депривация, *D* — экологическая депривация.

Примечание: БСК — болезни системы кровообращения.

Таблица 3

Различия в стандартизированных по возрасту и полу коэффициентах смертности от БСК на 100 тыс. чел. населения в зависимости от уровня депривации регионов за период 2006-2012гг, Q1 — референс

Квантиль региона	Стандартизированный по возрасту и полу коэффициент смертности	RD	95% ДИ (RD)
РИД			
Q1	1120,13	0,00	–
Q2	1096,90	-23,23	-32,95; -13,52
Q3	1117,48	-2,65	-11,73; 6,43
Q4	1048,17	-71,96	-81,16; -62,75
Социальный элемент			
Q1	1145,59	0,00	–
Q2	1108,87	-36,71	-40,50; -32,92
Q3	1099,46	-46,13	-54,71; -37,54
Q4	1029,96	-115,63	-121,10; -110,16
Экономический элемент			
Q1	1081,91	0,00	–
Q2	1083,31	1,40	-8,32; 11,12
Q3	1099,30	17,39	8,38; 26,39
Q4	1116,32	34,41	25,03; 43,78
Экологический элемент			
Q1	1098,39	0,00	–
Q2	1126,93	28,53	18,51; 38,56
Q3	1066,74	-31,65	-41,75; -21,56
Q4	1089,57	-8,83	-18,77; 1,12

Примечание: РИД — российский индекс депривации, RD — Rate Difference (разница в уровне смертности).

гионами. В 2012г в наиболее экономически-депривированных регионах уровень стандартизированной смертности от БСК был выше на 56,29 смертей/100 тыс. населения (95% ДИ: 36,89;75,69) при сравнении с наименее депривированными регионами.

В 2006г в наиболее экологически-депривированных регионах уровень стандартизированной смерт-

Таблица 4

Ассоциация смертности от БСК с общей депривацией регионов

Уровень депривации	РИД								
	M0			M1			M2		
	MRR	95% ДИ	p	MRR	95% ДИ	p	MRR	95% ДИ	p
Q1	1,00	референс		1,00	референс		1,00	референс	
Q2	1,00	0,93-1,07	0,955	0,97	0,95-0,99	<0,001	0,97	0,96-0,99	<0,001
Q3	1,03	0,96-1,10	0,468	1,00	0,98-1,02	0,946	1,00	0,99-1,02	0,759
Q4	0,97	0,90-1,04	0,399	0,92	0,91-0,94	<0,001	0,93	0,91-0,94	<0,001
AIC	230235,458			173775,161			172736,322		
log-Likelihood	-115112,729			-86868,581			-86343,161		

Примечание: M0 — нескорректированная регрессионная модель), M1 — регрессионная модель, скорректированная по полу и возрасту (возрастные группы), M2 — регрессионная модель, скорректированная по полу, возрасту (возрастные группы) и году смерти, Q1 — наименее депривированный регион, Q4 — наиболее депривированный регион, Q — quantile (квантиль), M — model (модель), ДИ — доверительный интервал, MRR — Mortality Rate Ratios (отношения уровней смертности), AIC — Akaike information criterion (информационный критерий Акаике), РИД — российский индекс депривации.

Таблица 5

Ассоциация смертности от БСК с социально-депривированными регионами

Уровень депривации	Социальный элемент								
	M0			M1			M2		
	MRR	95% ДИ	p	MRR	95% ДИ	p	MRR	95% ДИ	p
Q1	1,00	референс		1,00	референс		1,00	референс	
Q2	0,97	0,90-1,04	0,393	0,96	0,95-0,98	<0,001	0,96	0,95-0,98	<0,001
Q3	0,95	0,89-1,03	0,202	0,89	0,88-0,91	<0,001	0,90	0,88-0,91	<0,001
Q4	0,91	0,85-0,98	0,008	0,84	0,83-0,85	<0,001	0,84	0,83-0,86	<0,001
AIC	230230,800			173378,777			172321,719		
log-Likelihood	-115110,400			-86670,388			-86135,859		

Примечание: M0 — нескорректированная регрессионная модель, M1 — регрессионная модель, скорректированная по полу и возрасту (возрастные группы), M2 — регрессионная модель, скорректированная по полу, возрасту (возрастные группы) и году смерти, Q1 — наименее депривированный регион, Q4 — наиболее депривированный регион, Q — quantile (квантиль), M — model (модель), ДИ — доверительный интервал, MRR — Mortality Rate Ratios (отношения уровней смертности), AIC — Akaike information criterion (информационный критерий Акаике).

ности от БСК был меньше на 11,97 смертей/100 тыс. населения (95% ДИ: -43,83; 19,89) при сравнении с наименее депривированными регионами. В 2012г в наиболее экологически-депривированных регионах уровень стандартизированной смертности от БСК был меньше на 5,52 смертей/100 тыс. населения (95% ДИ: -25,96; 14,91) при сравнении с наименее депривированными регионами.

В целом за период с 2006г по 2012г в регионах с наибольшей общей депривацией уровень стандартизированной смертности от БСК был ниже на 71,96 смертей/100 тыс. населения при сравнении с наименее депривированными регионами (таблица 3). В наиболее социально-депривированных регионах уровень стандартизированной смертности от БСК был меньше на 115,63 смертей/100 тыс. населения при сравнении с наименее депривированными регионами. В наиболее экономически-депривированных регионах уровень стандартизированной смертности от БСК был выше на 34,41 смертей/100 тыс. населения при сравнении с наименее депривированными регионами. В то же время, в наиболее экологически-депривированных регионах уровень стандартизированной смертности был ниже на 8,83 смертей/100 тыс. населения.

При изучении ассоциации смертности с общей депривацией нескорректированная регрессионная модель (M0) оказалась статистически незначима. Полностью скорректированная регрессионная модель (M2) показала снижение уровня смертности от БСК (MRR 0,93; 95% ДИ: 0,91-0,94) в регионах с наибольшей общей депривацией при сравнении с наименее депривированными регионами (таблица 4).

При изучении ассоциации смертности с социальной депривацией регионов как нескорректированная модель, так и полностью скорректированная модель M2 демонстрируют снижение уровня смертности от БСК в наиболее социально-депривированных регионах при сравнении с наименее депривированными: MRR 0,91; 95% ДИ: 0,85; 0,98) и (MRR 0,84; 95% ДИ: 0,83-0,86) (таблица 5).

Скорректированная по полу и возрастным группам модель (M1) и полностью скорректирован-

Таблица 6

Ассоциация смертности от БСК с экономически-депривированными регионами

Уровень депривации	Экономический элемент								
	M0			M1			M2		
	MRR	95% ДИ	p	MRR	95% ДИ	p	MRR	95% ДИ	p
Q1	1,00	референс		1,00	референс		1,00	референс	
Q2	1,02	0,95-1,10	0,525	1,02	1,01-1,04	0,009	1,02	1,01-1,04	0,003
Q3	1,05	0,98-1,13	0,183	1,04	1,02-1,06	<0,001	1,04	1,03-1,06	<0,001
Q4	1,02	0,95-1,10	0,507	1,09	1,07-1,10	<0,001	1,09	1,07-1,11	<0,001
AIC	230236,225			173797,355			172745,688		
log-Likelihood	-115113,113			-86879,677			-86347,844		

Примечание: M0 — нескорректированная регрессионная модель, M1 — регрессионная модель, скорректированная по полу и возрасту (возрастные группы), M2 — регрессионная модель, скорректированная по полу, возрасту (возрастные группы) и году смерти, Q1 — наименее депривированный регион, Q4 — наиболее депривированный регион, Q — quantile (квантиль), M — model (модель), ДИ — доверительный интервал, MRR — Mortality Rate Ratios (отношения уровней смертности), AIC — Akaike information criterion (информационный критерий Акаике).

Таблица 7

Ассоциация смертности от БСК с экологически-депривированными регионами

Уровень депривации	Экологический элемент								
	M0			M1			M2		
	MRR	95% ДИ	p	MRR	95% ДИ	p	MRR	95% ДИ	p
Q1	1,00	референс		1,00	референс		1,00	референс	
Q2	1,10	1,02-1,18	0,008	1,05	1,03-1,07	<0,001	1,05	1,03-1,06	<0,001
Q3	1,03	0,96-1,10	0,469	0,98	0,97-1,00	0,032	0,98	0,97-1,00	0,036
Q4	1,06	0,99-1,14	0,087	1,02	1,00-1,04	0,018	1,02	1,00-1,04	0,012
AIC	230230,053			173829,612			172791,635		
log-Likelihood	-115110,027			-86895,806			-86370,817		

Примечание: M0 — нескорректированная регрессионная модель, M1 — регрессионная модель, скорректированная по полу и возрасту (возрастные группы), M2 — регрессионная модель, скорректированная по полу, возрасту (возрастные группы) и году смерти, Q1 — наименее депривированный регион, Q4 — наиболее депривированный регион, Q — quantile (квантиль), M — model (модель), ДИ — доверительный интервал, MRR — Mortality Rate Ratios (отношения уровней смертности), AIC — Akaike information criterion (информационный критерий Акаике).

ная модель (M2) демонстрируют тренд к увеличению уровня смертности от БСК в зависимости от уровня экономической депривации регионов (от менее депривированных (Q2) до более депривированных (Q3, Q4) при сравнении с наименее депривированным регионами (Q1)) (таблица 6).

В скорректированных моделях (M1, 2) наблюдается увеличение уровня смертности в наиболее экологически-депривированных регионах при сравнении с наименее депривированными (таблица 7).

Анализ чувствительности не показал статистически значимых результатов в полностью скорректированных моделях. (результаты чувствительного анализа можно получить у автора, ответственного за переписку по запросу).

Интерактивная аналитическая панель. На основании результатов, свидетельствующих об ассоциации смертности от БСК с уровнем депривации территорий, полученных в нашем исследовании, создана интерактивная панель (рисунки 2, 3). С помощью данной панели можно осуществлять мониторинг и анализ смертности от БСК в зависимости от уровня и типа депривации регионов по годам и за отдельный период времени.

Более подробная информация по использованию информационной панели представлена в методических рекомендациях [23].

Обсуждение

В большинстве исследований, изучающих связь между уровнем депривации и смертностью от БСК, используют классические социально-экономические индексы, которые в основном включают показатели, связанные с доходом, образованием и занятостью населения. Например, в исследовании, проведенном в Болгарии [24], установили положительную ассоциацию между преждевременной смертью от БСК и уровнем депривированности территорий. При этом для измерения депривации использовали индекс, включающий следующие показатели: уровень дохода, низкая квалификация, структура семьи, перенаселенность домохозяйств, наличие автомобиля в домохозяйстве. В другом исследовании установлено,

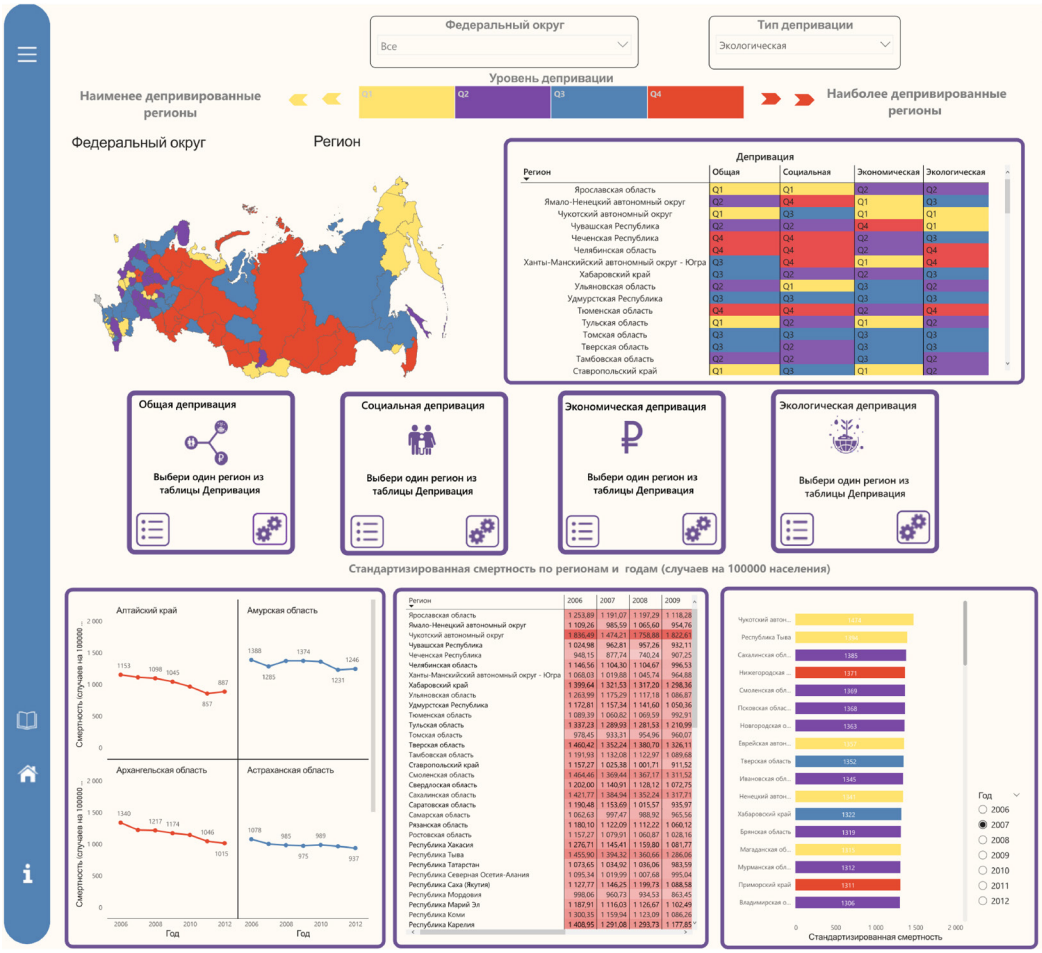


Рис. 2 Скриншот интерактивной панели.



Рис. 3 QR код (ссылка на интерактивную панель для мониторинга и анализа смертности от БСК с учетом типа и уровня депривации регионов России).

Примечание: БСК — болезни системы кровообращения. Интерактивная панель доступна по ссылке https://nast173.github.io/dep/.

что у женщин, проживающих на наиболее депривированных по социально-экономическим показателям территориях, риск смерти от ССЗ выше на 49% (hazard ratio, HR 1,49; 95% ДИ: 1,17-1,92) [25]. Исследование Foster HME, et al. [26] показало, что у населения, ведущего нездоровый образ жизни и проживающего в наиболее депривированных территориях, риск смерти от ССЗ выше в 3,36 раза (HR 3,36; 95% ДИ: 2,36-4,76). В исследовании Honjo K, et al. [27] статистически значимой связи между уровнем депривации и смертностью от инсульта не обнаружили. В исследовании Ford MM, et al. [28] использовали индекс депривации, включающий следующие показатели: уровень безработицы, домохозяйства без автомобилей, перенаселенные домохозяйства, доля семей, проживающих не в собственных жилищах, и установил, что при увеличении значения индекса депривации уровень смертности от ССЗ увеличивался на 25,4 случаев/100 тыс. населения (β (SE — стандартная ошибка) 25,4 (2,8), p<0,01).

Настоящее исследование отличается от упомянутых выше тем, что для измерения общей депривации использовали сложный 3-компонентный индекс, включающий как социально-экономические, так и экологические показатели. Предполагаем, что по этой причине наше исследование продемонстрировало снижение смертности от БСК в регионах с наибольшей общей депривацией. Хотя несколько других исследований демонстрируют противопо-

ложные результаты. Так, в исследовании Thorne K, et al. [29] наблюдается увеличение отношения шансов (Odds Ratio, OR) смерти на 20% (OR 1,20; 95% ДИ: 1,08-1,32) в течение года после экстренной госпитализации при инфаркте миокарда и на 23% (OR 1,23; 95% ДИ: 1,15-1,33) при инсульте у населения, проживающего на наиболее депривированных территориях. Для измерения депривации использовали Уэльский индекс множественной депривации 2008, состоящий из 7 доменов: "доход", "занятость", "здоровье", "образование", "доступ к услугам", "жилье", "физическая среда" и "общественная безопасность". В многоцентровом наблюдательном исследовании [30], проведенном среди пожилых британцев в возрасте 60-79 лет, логистическая регрессионная модель (скорректированная по возрасту, социальному классу, курению, физической активности, алкоголю, индексу массы тела), демонстрирует увеличение отношения шансов смерти от ССЗ на 44% (OR 1,44; 95% ДИ: 1,09-1,89) на наиболее депривированных территориях. В этом исследовании использовался Английский индекс множественной депривации 2004, включающий следующие домены: "доход", "занятость", "здоровье и инвалидность", "образование", "обучение", "доступность жилья и услуг", "жилая окружающая среда" и "преступления". В то же время при изучении связи отдельных доменов со смертностью, только в наиболее экономически-депривированных доменах, таких как "доход" (OR 1,54; 95% ДИ: 1,17-2,04) и "занятость" (OR 2,08; 95% ДИ: 1,46-2,96) увеличивалась смертность от ССЗ, а в социально-депривированном домене "доступность жилья и услуг" наоборот, смертность уменьшалась (OR 0,71; 95% ДИ: 0,51-0,99) на наиболее депривированных территориях.

В настоящем исследовании социальный элемент также демонстрирует уменьшение уровня смертности от БСК у населения, проживающего в наиболее социально-депривированных регионах. Факт наличия в социальном элементе таких показателей, как доля детей <5 лет и >3-х детей в семье, демонстрирует преобладание многодетных семей с маленькими детьми в наиболее социально-депривированных регионах. Ряд исследований, проведенных в Европе, показали ассоциацию между уровнем смертности от ССЗ родителей и количеством детей в семье. Так, Meyer AC, et al. [31], используя регрессионную модель Кокса с поправкой на возраст, образование, доход и коморбидность, установили, что среди бездетных неженатых мужчин и незамужних женщин увеличивается риск смерти от инсульта на 16% (HR 1,16; 95% ДИ: 1,10-1,21) и 20% (HR 1,20; 95% ДИ: 1,16-1,24), соответственно, при сравнении с мужчинами и женщинами, имеющими двух детей. Аналогичные результаты были представлены в исследовании, проведенном в Норвегии [32], где, используя логистические статистические модели с поправкой на возраст, год смерти, образование, место проживания и семейное положение, установили, что среди бездетных мужчин и женщин в возрасте 45-68 лет, отношение шансов смерти от БСК выше на 29% (OR 1,29; 95% ДИ: 1,21-1,38) и 58% (OR 1,58; 95% ДИ: 1,41-1,77), соответственно, в отличие от мужчин и женщин с двумя детьми.

В полностью скорректированной статистической модели экономический элемент индекса демонстрирует градиентное увеличение уровня смертности в зависимости от уровня депривированности региона (от менее депривированного до наиболее депривированного). Схожие результаты наблюдаются в исследовании the Black Women's Health [33], где с использованием регрессионной модели Кокса с поправкой на возраст, год обследования, образование, семейное положение, было установлено, что у женщин, проживающих на территориях с низким уровнем социально-экономического развития, риск смерти от ССЗ увеличивается (HR 1,70; 95% ДИ: 1,35-2,14 в Q1, HR 1,32; 95% ДИ: 1,04-1,69 в Q2, HR 1,07; 95% ДИ: 0,82-1,38 в Q3) в отличие от женщин, проживающих на территориях с высоким уровнем социально-экономического развития (Q4). При этом, для оценки уровня социально-экономического развития территорий, использовали такие показатели, как средний уровень дохода домохозяйств, средняя стоимость жилья, доля домохозяйств, получающих доход в виде процентов/дивидендов/арендной платы, доля взрослых, окончивших колледж, доля занятых лиц в возрасте >16 лет, принадлежащих к профессиям, которые классифицируются как управленческие, исполнительные или профессиональные, и доля домохозяйств, которые не возглавляют одинокие женщины. В исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) [34] использовали индекс, состоящий из 3-х доменов: "доход", "образование" и "занятость" и установили, что уровень смертности от ССЗ увеличивается среди белого населения, проживающего на наиболее депривированных территориях (HR 1,4; 95% ДИ: 1,0-2,0). В исследовании NLMS (National Longitudinal Mortality Study) [35] риск госпитальной смерти от инфаркта миокарда среди женщин в возрасте 66-79 лет, проживающих в районах с низким уровнем дохода, увеличивается на 40% (HR 1,40; 95% ДИ: 1,02-1,92). В исследовании, проведенном в США (клиника Мейо) [36], используя регрессионную модель Кокса, скорректированную по полу, возрасту и национальности, выявили, что у пациентов, проживающих в районах с низким уровнем дохода, риск умереть после инфаркта миокарда увеличивается на 60% (HR 1,60; 95% ДИ: 1,07-2,40).

Аналогичным образом, наше исследование продемонстрировало рост смертности в наиболее

экологически-депривированных регионах. В исследовании Bevan GH, et al. [37] с помощью многофакторной линейной модели, включающей уровень мельчайших частиц, размером от 0,001 до 2,5 микрометра (мкм), находящихся в воздухе (PM 2.5), и взаимодействие депривации с уровнем PM 2.5, было установлено, что на более депривированных территориях стандартизированный по возрасту уровень смертности от ССЗ увеличивается (β (SE) 0,591 (0,140), p<0,001), хотя многофакторная полная линейная модель, включающая уровень PM 2.5, взаимодействие социально-экономической депривации с уровнем PM 2.5, наличие сахарного диабета, курение, ожирение, гиподинамия, урбанизация, эту связь не продемонстрировала (β (SE) 0,030 (0,122), p<0,804). В то же время в ходе исследования установлена связь между экологическим показателем, а именно уровнем PM 2.5 и смертностью от ССЗ (β (SE) 5,173 (0,860), p<0,0001), что согласуется с результатами настоящего исследования. В Римском наблюдательном исследовании [38] в регрессионной модели Кокса с поправкой на пол, семейное положение, место рождения, профессию, образование и уровень социально-экономического развития территорий также показана положительная связь между экологическими показателями (двуокисью азота — NO_2, PM 2.5) и смертностью от БСК. Исследование Pun VC, et al. [39] продемонстрировало, что высокий уровень PM 2.5 ассоциирован с высоким риском смерти от ССЗ — относительный риск (Risk Ratios, Relative Risk, RR) составил 1,56; 95% ДИ: 1,55-1,57), в частности при высоком уровне PM 2.5 на 78% увеличивается риск смерти от цереброваскулярных заболеваний (RR 1,78; 95% ДИ: 1,75-1,80) и на 75% увеличивается риск смертности от инфаркта миокарда (RR 1,75; 95% ДИ: 1,74-1,77).

Таким образом, полученные результаты демонстрируют, что в регионах с наибольшей общей и социальной депривацией уровень смертности от БСК уменьшается. Противоположные результаты наблюдаются в наиболее экономически и экологически депривированных регионах.

Наше исследование является первым комплексным популяционным исследованием смертности от БСК в России за период с 2006 по 2012гг, которое проведено с учетом возрастных групп, года смерти, пола и уровня общей, социальной, экономической и экологической депривации регионов.

Ограничением настоящего исследования является отсутствие индивидуальных данных, таких как сопутствующие заболевания, доход, образование, употребление алкоголя, курение, которые могли бы быть включены в качестве независимых переменных в статистические модели, что позволило бы проанализировать влияние конфаундинга на смертность от БСК.

Заключение

Наибольшее влияние на смертность населения от БСК оказывает экономическая депривация. При этом получены парадоксальные результаты: чем выше общая и социальная депривация, тем смертность от БСК ниже.

Наиболее популярным инструментом для изучения связи между депривацией и состоянием здоровья, который широко используется в сфере общественного здоровья и здравоохранения, является индекс депривации. В настоящем исследовании установлена связь между депривацией (общей, социальной, экономической и экологической) и смертностью от БСК. К сожалению, в России влияние контекстуальных факторов на здоровье населения остается малоизученным. Поэтому в будущем мы планируем изучить связь между региональной депривацией и смертностью от других заболеваний.

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

Литература/References

1. Perlman F, Bobak M. Determinants of self-rated health and mortality in Russia — are they the same? Int J Equity Health. 2008;7:19. doi:10.1186/1475-9276-7-19.
2. Perlman F, Bobak M. Socioeconomic and behavioral determinants of mortality in posttransition Russia: a prospective population study. Ann Epidemiol. 2008;18:92-100. doi:10.1016/j.annepidem.2007.07.093.
3. Tillmann T, Pikhart H, Peasey A, et al. Psychosocial and socioeconomic determinants of cardiovascular mortality in Eastern Europe: A multicentre prospective cohort study. PLoS Med. 2017;14:e1002459. doi:10.1371/journal.pmed.1002459.
4. Bessudnov A, McKee M, Stuckler D. Inequalities in male mortality by occupational class, perceived status and education in Russia. 1994-2006. Eur J Public Health. 2012;22:332-7. doi:10.1093/eurpub/ckr130.
5. Todd MA, Shkolnikov VM, Goldman N. Why are well-educated Muscovites more likely to survive? Understanding the biological pathways. Soc Sci Med. 2016;157:138-47. doi:10.1016/j.socscimed.2016.02.041.
6. Malyutina S, Bobak M, Simonova G, et al. Education, marital status, and total and cardiovascular mortality in Novosibirsk, Russia: a prospective cohort study. Ann Epidemiol. 2004;14:244-9. doi:10.1016/S1047-2797(03)00133-9.
7. Doniec K, Stefler D, Murphy M, et al. Education and mortality in three Eastern European populations: findings from the PrivMort retrospective cohort study. Eur J Public Health. 2019;29:549-54. doi:10.1093/eurpub/cky254.
8. Plavinski SL, Plavinskaya SI, Klimov AN. Social factors and increase in mortality in Russia in the 1990s: prospective cohort study. BMJ. 2003;326:1240-2. doi:10.1136/bmj.326.7401.1240.
9. Sidorenkov O, Nilssen O, Grjibovski AM. Determinants of cardiovascular and all-cause mortality in northwest Russia: a 10-year follow-up study. Ann Epidemiol. 2012;22:57-65. doi:10.1016/j.annepidem.2011.08.008.

10. Vikhireva O, Broda G, Kubinova R, et al. Does inclusion of education and marital status improve SCORE performance in Central and Eastern Europe and former Soviet Union? Findings from MONICA and HAPIEE cohorts. PLoS One. 2014;9:e94344. doi:10.1371/journal.pone.0094344.
11. Paalanen L, Prättälä R, Laatikainen T. Contribution of education level and dairy fat sources to serum cholesterol in Russian and Finnish Karelia: results from four cross-sectional risk factor surveys in 1992-2007. BMC Public Health. 2012;12:910. doi:10.1186/1471-2458-12-910.
12. O'Donnell CA, Mackenzie M, Reid M, et al. Delivering a national programme of anticipatory care in primary care: a qualitative study. Br J Gen Pract. 2012;62:e288-96. doi:10.3399/bjgp12X636137.
13. Zelenina A, Shalnova S, Maksimov S, et al. Classification of Deprivation Indices That Applied to Detect Health Inequality: A Scoping Review. Int J Environ Res Public Health. 2022;19:10063. doi:10.3390/ijerph191610063.
14. Mytton OT, Jackson C, Steinacher A, et al. The current and potential health benefits of the National Health Service Health Check cardiovascular disease prevention programme in England: A microsimulation study. PLoS Med. 2018;15:e1002517. doi:10.1371/journal.pmed.1002517.
15. Barron E, Clark R, Hewings R, et al. Progress of the Healthier You: NHS Diabetes Prevention Programme: referrals, uptake and participant characteristics. Diabet Med. 2018;35:513-8. doi:10.1111/dme.13562.
16. Begum S, Povey R, Ellis N, et al. Influences of decisions to attend a national diabetes prevention programme from people living in a socioeconomically deprived area. Diabet Med. 2022;39:e14804. doi:10.1111/dme.14804.
17. Kimenai DM, Pirondini L, Gregson J, et al. Socioeconomic Deprivation: An Important. Largely Unrecognized Risk Factor in Primary Prevention of Cardiovascular Disease. Circulation. 2022;146:240-8. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060042.
18. Henderson K, Kaufman B, Rotter JS, et al. Socioeconomic status and modification of atherosclerotic cardiovascular disease risk prediction: epidemiological analysis using data from the Atherosclerosis Risk in Communities Study. BMJ Open. 2022;12:e058777. doi:10.1136/bmjopen-2021-058777.
19. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H; SIGN group on risk estimation. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). Heart. 2007;93:172-6. doi:10.1136/hrt.2006.108167.
20. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, et al. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. BMJ. 2007;335:136. doi:10.1136/bmj.39261.471806.55.
21. Rabanal KS, Meyer HE, Pylypchuk R, et al. Performance of a Framingham cardiovascular risk model among Indians and Europeans in New Zealand and the role of body mass index and social deprivation. Open Heart. 2018;5:e000821. doi:10.1136/openhrt-2018-000821.
22. Zelenina A. Russian subject-level index of multidimensional deprivation and its association with all-cause and infant mortality. J Prev Med Hyg. 2022;63:E533-40. doi:10.15167/2421-4248/jpmh2022.63.4.2498.
23. Zelenina AA, Shalnova SA, Maksimov SA. Dashboard to analyze associations of socio-economic and environmental inequality of regions with health indicators. Guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(7):3652. (In Russ.) 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. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(7):3652. doi:10.15829/1728-8800-2023-3652.
24. Juhász A, Nagy C, Páldy A, et al. Development of a Deprivation Index and its relation to premature mortality due to diseases of the circulatory system in Hungary, 1998-2004. Soc Sci Med. 2010;70:1342-9. doi:10.1016/j.socscimed.2010.01.024.
25. Warren Andersen S, Blot WJ, Shu XO, et al. Associations Between Neighborhood Environment, Health Behaviors, and Mortality. Am J Prev Med. 2018;54:87-95. doi:10.1016/j.amepre.2017.09.002.
26. Foster HME, Celis-Morales CA, Nicholl BI, et al. The effect of socioeconomic deprivation on the association between an extended measurement of unhealthy lifestyle factors and health outcomes: a prospective analysis of the UK Biobank cohort. Lancet Public Health. 2018;3:e576-85. doi:10.1016/S2468-2667(18)30200-7.
27. Honjo K, Iso H, Nakaya T, et al. Impact of neighborhood socioeconomic conditions on the risk of stroke in Japan. J Epidemiol. 2015;25:254-60. doi:10.2188/jea.JE20140117.
28. Ford MM, Highfield LD. Exploring the Spatial Association between Social Deprivation and Cardiovascular Disease Mortality at the Neighborhood Level. PLoS One. 2016;11:e0146085. doi:10.1371/journal.pone.0146085.
29. Thorne K, Williams JG, Akbari A, et al. The impact of social deprivation on mortality following acute myocardial infarction, stroke or subarachnoid haemorrhage: a record linkage study. BMC Cardiovasc Disord. 2015;15:71. doi:10.1186/s12872-015-0045-x.
30. Ramsay SE, Morris RW, Whincup PH, et al. The influence of neighbourhood-level socioeconomic deprivation on cardiovascular disease mortality in older age: longitudinal multilevel analyses from a cohort of older British men. J Epidemiol Community Health. 2015;69:1224-31. doi:10.1136/jech-2015-205542.
31. Meyer AC, Torssander J, Talbäck M, et al. Parents survive longer after stroke than childless individuals: a prospective cohort study of Swedes over the age of 65. Eur J Public Health. 2019;29:1090-5. doi:10.1093/eurpub/ckz053.
32. Grundy E, Kravdal O. Fertility history and cause-specific mortality: a register-based analysis of complete cohorts of Norwegian women and men. Soc Sci Med. 2010;70:1847-57. doi:10.1016/j.socscimed.2010.02.004.
33. Bethea TN, Palmer JR, Rosenberg L, et al. Neighborhood Socioeconomic Status in Relation to All-Cause, Cancer, and Cardiovascular Mortality in the Black Women's Health Study. Ethn Dis. 2016;26:157-64. doi:10.18865/ed.26.2.157.
34. Borrell LN, Diez Roux AV, Rose K, et al. Neighbourhood characteristics and mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Int J Epidemiol. 2004;33:398-407. doi:10.1093/ije/dyh063.
35. Coady SA, Johnson NJ, Hakes JK, et al. Individual education, area income, and mortality and recurrence of myocardial infarction in a Medicare cohort: the National Longitudinal Mortality Study. BMC Public Health. 2014;14:705. doi:10.1186/1471-2458-14-705.
36. Gerber Y, Weston SA, Killian JM, et al. Neighborhood income and individual education: effect on survival after myocardial infarction. Mayo Clin Proc. 2008;83:663-9. doi:10.4065/83.6.663.
37. Bevan GH, Freedman DA, Lee EK, et al. Association between ambient air pollution and county-level cardiovascular mortality in the United States by social deprivation index. Am Heart J. 2021;235:125-31. doi:10.1016/j.ahj.2021.02.005.
38. Cesaroni G, Badaloni C, Gariazzo C, et al. Long-term exposure to urban air pollution and mortality in a cohort of more than a million adults in Rome. Environ Health Perspect. 2013;121:324-31. doi:10.1289/ehp.1205862.
39. Pun VC, Kazemiparkouhi F, Manjourides J, et al. Long-Term PM2.5 Exposure and Respiratory, Cancer, and Cardiovascular Mortality in Older US Adults. Am J Epidemiol. 2017;186:961-9. doi:10.1093/aje/kwx166.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(3):3979.
doi: 10.15829/1728-8800-2024-3979
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

Мнение эксперта о статье "Ассоциация между смертностью от болезней системы кровообращения и депривацией у взрослого населения России"

Перхов В. И.

ФГБНУ "Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н. А. Семашко". Москва, Россия

Ключевые слова: индекс депривации, смертность от болезней системы кровообращения, контекстуальные факторы.

Отношения и деятельность: нет

Поступила 11/03-2024
Принята к публикации 15/03-2024

CC BY 4.0

Для цитирования: Перхов В. И. Мнение эксперта о статье "Ассоциация между смертностью от болезней системы кровообращения и депривацией у взрослого населения России". *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2024;23(3):3979. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3979. EDN FKGQTW

Expert opinion on the article "Association between cardiovascular mortality and deprivation in the adult population of Russia"

Perkhov V. I.
N. A. Semashko National Research Institute of Public Health. Moscow, Russia

Keywords: deprivation index, cardiovascular mortality, contextual factors.

Relationships and Activities: none.

Perkhov V. I. ORCID: 0000-0002-4134-3371.

Corresponding author: finramn@mail.ru

Received: 11/03-2024
Accepted: 15/03-2024

For citation: Perkhov V. I. Expert opinion on the article "Association between cardiovascular mortality and deprivation in the adult population of Russia". *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024; 23(3):3979. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3979. EDN FKGQTW

БСК — болезни системы кровообращения, ВПН-2010 — всероссийская перепись населения 2010г.

Экспертная оценка статьи "Ассоциация между смертностью от болезней системы кровообращения и депривацией у взрослого населения России" была выполнена на предмет её соответствия общим критериям качества научных исследований, таких как актуальность для здравоохранения, правильность выбора и использования статистических методов, достоверность и научно-практическая ценность результатов исследования, и отражает исключительно личную позицию рецензента.

В литературе депривация трактуется как состояние недостаточного удовлетворения основных жизненных потребностей на индивидуальном или групповом уровне в течение длительного времени. Считается также, что бедность (экономическая депривация) приводит к социальной депривации — сокращению или прекращению нормального взаимодействия между индивидом и обществом. Иными словами, социальная и экономическая депривация взаимозависимы и в основе их лежит фактор (бедность индивидуума), на который система здравоохранения воздействовать не могут. Экологическая депривация — это потеря экологической устойчивости общества под влиянием определённых факторов, в т.ч. антропогенного происхождения. Поэтому управление экологической депривацией также находится за пределами возможностей здравоохранения.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: finramn@mail.ru
[Перхов В. И. — д.м.н., доцент, г.н.с., ORCID: 0000-0002-4134-3371].

Таким образом, хотя до сих пор ответственность за здоровье населения не имеет четких разграничений между различными отраслями и ведомствами, устранение неравенства в здоровье, обусловленном выбранными авторами видами депривации, пока еще не является функцией здравоохранения.

Выделяется фраза авторов статьи о том, что "наше исследование является первым комплексным популяционным исследованием смертности от болезней системы кровообращения в России за период с 2006 по 2012гг, которое проведено с учетом возрастных групп, года смерти, пола и контекстуальных факторов".

Во-первых, рассматриваемое исследование не является популяционным, т.к. авторы не изучали систематически группу лиц с определенными характеристиками, взятых из общей популяции населения. При этом при расчете интенсивного показателя смертности авторы суммировали число случаев смерти и годовую численность взрослого населения РФ за период 2006-2012гг (таблица 2), получив своего рода "среднесемилетний" уровень "накопленной" смертности. Такие показатели не используются ни в официальной статистике смертности, ни в научной литературе.

Во-вторых, отсутствие у других отечественных авторов аналогичных исследований свидетельствует о невозможности использования данных всероссийской переписи населения 2010г (ВПН-2010) для анализа взаимосвязей между смертностью и условиями жизни населения, а не об отсутствии исследовательской активности по этому вопросу.

Причина в том, что при анализе смертности единицей наблюдения является случай смерти (индивидуальный признак), а при ВПН-2010 — домохозяйство (общий для нескольких человек признак). Иными словами, лица, смерть которых зарегистрирована на территории определенного субъекта РФ в определенном году, не обязательно являются членами домохозяйств, находившихся в течение длительного времени под воздействием факторов депривации. Кроме того, помимо населения, проживающего в домохозяйствах, имеется часть населения, проживающего вне домохозяйств (институциональное население), а также бездомные.

Разные единицы наблюдения, различия в объеме исследуемой совокупности переменных (смертность — генеральная совокупность, депривация — выборочная), делают невозможным обеспечение достоверности анализа взаимосвязей между смертностью и социально-экономической депривацией.

Выбранная авторами экологическая составляющая депривации (пожары, вредные выбросы) носит еще более неопределенный характер, т.к. географические границы экологических проблем, как правило, не совпадают с границами административно-территориальных образований, в которых возникли эти проблемы и где регистрируются случаи смерти людей.

Достоверность результатов исследований демографических процессов обеспечивается также использованием данных, собираемых органами государственной статистики, к которым в России относится Росстат [1]. В качестве источника информации о смертности авторы указывают не Росстат, а базу данных Центра демографических исследований Российской экономической школы за период более чем 10-летней давности (2009-2012гг). В другом своем исследовании, опубликованном в 2022г, эти же авторы указывают, что "all mortality data were taken from the official website of the Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the Russian Federation from 2009 to 2012" [2].

Вместе с тем, ФГБУ "ЦНИИОИЗ" Минздрава России данные о смертности не публикует, а Центр демографических исследований Российской экономической школы является частной организацией, что позволяет рецензенту сделать вывод о ненадежности источника, используемого авторами информации.

Одним из важнейших требований, предъявляемых к любому научному исследованию, является систематизация объективных знаний о действительности. Современный мир очень быстро меняется, поэтому при изучении общественного здоровья и его детерминантов нет смысла использовать статистику более чем 10-летней давности, т.к. эта информация уже не отражает действительность, что обесценивает научно-практическую значимость результатов выполненного исследования.

В качестве статистических методов авторы использовали методы построения динамических рядов и регрессионный анализ. Причем динамические ряды построены с использованием данных о коэффициенте смертности от болезней системы кровообращения (БСК) за каждый из 7 годов в составе периода 2006-2012гг, и данных о депривации субъектов РФ, рассчитанных для одного единственного года (2010г).

Вместе с тем, социально-экономические явления находятся в непрерывном развитии, поэтому неправильно использовать какие-либо фиксированные характеристики этих явлений для оценки их влияния на динамику показателей здоровья населения. Например, по данным Росстата, за период времени 2006-2012гг численность населения с денежными доходами ниже границы бедности (величины прожиточного минимума) снизилось, в среднем, с 15,2 до 10,7% от общей численности населения, или в 1,42 раза. При этом в таких регионах, как Республика Адыгея, Республика Ингушетия, Ивановская область, Белгородская область, Республика

Дагестан, Калужская область, Краснодарский край, Воронежская область, Республика Алтай, в 2012г по сравнению с 2006г доля бедных уменьшилась в 2,0-2,9 раза[1].

Использованный авторами регрессионный анализ — это набор методов количественного определения значения одной переменной на основании других. В любой регрессионной модели объясняемая (зависимая) переменная представляется в виде функций от объясняющих (независимых) переменных. При этом каждой зависимой переменной должна соответствовать одна или множество независимых переменных. Эти условия можно выполнить только в случае анализа одинаковых статистических совокупностей, которые предварительно тестируются на нормальность распределения. Вместе с тем, авторы статьи не сообщили, что проводилась оценка переменных на нормальности распределения. Для исследования взаимосвязей авторами использованы разные совокупности переменных — все случае смерти от БСК (генеральная совокупность), и только пятая часть населения — членов домохозяйств, которые попали в территориальную выборку многоцелевого назначения из информационного фонда ВПН-2010 (выборочная совокупность).

Сомнительна метрологическая состоятельность выбранных признаков депривации. В частности, к признакам депривации (т.е. к состоянию недостаточного удовлетворения основных жизненных потребностей в течение длительного времени), авторы относят семьи с ⩾3 детьми или, например, удельный вес домохозяйств со стационарной телефонной связью, которой пользуется по данным ВПН-2020 всего 7,3% частных домохозяйств, при этом сотовой связью пользуется 64,9% домохозяйств[2]. Также вряд ли в состоянии бедности находятся все домохозяйства с ⩾3 детьми. Скорее наоборот, наличие и количество детей напрямую зависит от финансового благополучия семьи — чем оно выше, тем больше в семье детей [3].

Смертность от БСК выбрана авторами в качестве переменной, зависимой от депривации. Вместе с тем, статистика смертности от БСК систематически искажается, особенно в периоды реализации программы "борьбы" с этими болезнями, а также в результате потери информации о других причинах смерти в статистике, основанной лишь на единственной причине, указанной в свидетельстве о смерти [4]. Существует немало исследований, доказывающих необходимость переопределения первоначальной причины смерти во многих случаях смерти от наиболее частых причин с учётом заполнения 2 раздела медицинского свидетельства о смерти "Прочие важные состояния, способствующие смерти..." [5-7].

Указанные проблемы учета смертности приводят к тому, что в структуре смертности причины, входящих в группу БСК, в России занимают первое место, составляя, например, 46,8% в 2019г (841,2 тыс. умерших от БСК из 1798,3 тыс. умерших всего) и 43,8% в 2022г (831,6 тыс. умерших от БСК из 1898,6 тыс. умерших всего). Во многих других странах удельный вес случаев смерти от БСК намного меньше (данные 2019г): Корея — 20,4%, Израиль — 22,3%, Соединенное Королевство — 24,4%, Япония — 25,3%, Чили — 25,6%, Мексика — 26,1%, Бразилия — 27,0%, США — 30,1%, Финляндия — 34,0%, Германия — 35,3%[3].

Россия очень сильно отличается от других стран по уровню смертности от отдельных групп заболеваний, входящих в класс БСК. Так, например, по группе кодов международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10) I61 (нетравматическое внутримозговое кровоизлияние), смертность в России в 10 раз выше, чем в США, а по группе кодов МКБ-10 I63 (инфаркт мозга) — в 20 раз выше [8]. При этом различия в уровне смертности от всех причин между Россией и США не превышают 1,5-кратных величин, составив, например, в 2019г 12,3 и 8,7/10 тыс. населения в России и США соответственно[4], а различия в общей продолжительности жизни в этом же году составили всего 5,6 года — 73,2 и 78,8 лет, соответственно[4]. Таким образом, российская статистика смертности от БСК изначально является ненадежной мерой общественного здоровья.

Авторы использовали стандартизованные коэффициенты смертности от БСК, которые в статье неправильно названы "стандартизированные". При стандартизации показатели смертности подменяются условными, которые могут сильно отличаться от фактических. Стандартизованные коэффициенты смертности применяются для сравнения различных территорий по уровню смертности, т.к. они показывают, какова была бы величина смертности при устраненных различиях в возрастном составе населения территорий. Кроме того, когда при количественном определении зависимости одной переменной (коэффициент смертности) от другой (факторы экологической и социально-экономической

[1] Официальный сайт Федеральной службы государственной статистики. Неравенство и бедность. URL: https://rosstat.gov.ru/folder/13723.

[2] Официальный сайт Федеральной службы государственной статистики. Всероссийская перепись населения 2020 года. https://rosstat.gov.ru/vpn/2020.

[3] Интернет-портал статистической информации по странам СЭСР. URL: https://stats.oecd.org/ (дата обращения: 02.03.2024).

[4] База данных Всемирной организации здравоохранения по смертности. URL: https://platform.who.int/mortality/ (дата обращения: 01.03.2024).

среды), исследователь заменяет величину зависимой переменной условной величиной, то и другие переменные (независимые) также должны быть заменены на условные, не зависящие, например, от плотности населения, других факторов.

Авторы утверждают, что они использовали прямой метод стандартизации коэффициентов смертности. Однако имеются основания для сомнений в качестве результатов этой стандартизации. Например, согласно данным Росстата, в РФ за период 2006-2012гг умерло от БСК 7,97 млн человек всех возрастов или примерно 1,14 млн человек/год. Интенсивные показатели смертности населения РФ всех возрастов от БСК в среднем за указанный период составляют 800,4/100 тыс. населения (от 861,4 в 2006г до 737,1/100 тыс. населения 2021г). С учетом данных таблицы 3 интенсивные показатели смертности взрослого населения от БСК в среднем за период с 2006 по 2012гг составляют 1095,7/100 тыс. населения (от 1120,1 до 1048,2). Получается, что в результате стандартизации коэффициент смертности от БСК в среднем по стране увеличился в 1,37 раза. Подобный результат не согласуется с результатами других отечественных исследований, которые показывают, что в современной России в результате стандартизации коэффициенты смертности от основных причин (злокачественные новообразования, БСК) не увеличиваются, а снижаются [9-11]. В данном примере число умерших в возрасте до 20 лет от БСК можно не принимать в расчет, т.к. оно ничтожно и составляет ~0,07% от общего числа умерших от БСК. Сами авторы причины этого парадокса объясняют тем, что "для измерения общей депривации мы использовали сложный трехкомпонентный индекс, включающий как социально-экономические, так и экологические показатели". Такое объяснение является неприемлемым. В многочисленных исследованиях неоднократно отмечалось наличие тесной прямой взаимосвязи между социально-экономическим состоянием государства и смертностью населения. Такую тенденцию можно было наблюдать в 90-е годы в нашей стране, когда на фоне тяжелого экономического и политического кризиса, резкого падения уровня жизни, существенно увеличилась смертность. Кризис 1998г, связанный с девальвацией рубля и снижением заработной платы, также привел к подъему, а не к снижению уровня смертности населения [12-15].

Таким образом, в качестве меры здоровья населения авторы выбрали один из самых неудачных показателей — статистику смертности от БСК, искаженную несовершенством кодирования причин смерти и возрастной стандартизацией.

Авторы предлагают учитывать индекс депривации при организации профилактических программ. Вместе с тем, для обоснования предложений по улучшению работы системы здравоохранения, при анализе смертности принято выделять случаи смерти лиц в экономически активном возрасте, предотвратить которые с большой вероятностью можно было бы путем оказания медицинской помощи. Такая детализация авторами не использована, хотя она дает значимые результаты. Поэтому, когда авторы предлагают учитывать индекс депривации при организации профилактических программ, фактически они пропагандируют "сизифов труд" по интенсификации медицинской профилактики среди наиболее бедного населения, часто уже лишенного по причине своей бедности не только здоровья, но и рутинных медицинских услуг приемлемого качества.

Особого внимания заслуживают представленные в статье таблицы. Например, содержание таблиц 4-7 настолько усложнено, что вряд ли их понимание будет доступно читателям, не владеющим техникой применения информационного критерия Акаике. При этом в таблице 3 авторы, в нарушение базовых основ аналитической статистики, вычитают одну интенсивную величину из другой.

Напомним, что относительные интенсивные величины характеризуют частоту, с которой изучаемое явление наблюдается в определенной среде. По отношению к абсолютным, которые можно складывать и вычитать, относительные интенсивные величины являются вторичными и при их сравнении арифметические действия по сложению и вычитанию не допускаются. Когда нужно сравнить эти величины, используют так называемый "показатель наглядности" — отношение каждого последующего (во времени или по уровню) относительного показателя к предыдущему, выраженное в процентах [16].

Авторы нарушают дефинитивные правила, используя в названии разработанного ими инструмента с сомнительной измерительной точностью термин, который находится в другой специальной, в т.ч. охраняемой законом, системе понятий.

В частности, авторы используют термин "Российский индекс депривации". Вместе с тем, слово "индекс" (лат. *index* — список, реестр, указатель, применяется чаще в почтовой службе. Прилагательное "российский" вообще имеет очень ограниченное применение, т.к. связано по смыслу с государством, с Россией (российский флаг, российское законодательство, российский паспорт, российское гражданство, Российская академия наук и т.д.) и использование его, например, в названии организации без специального разрешения Минюста России, запрещено законом (п. 4 ст. 1473 ГК РФ). Таким образом, прилагательное "российский" можно использовать только для характеристики государственной принадлежности. Исключением является Российский индекс научного цитирования

(РИНЦ) — мощный аналитический инструмент с почти 20-летней историей, позволяющий детально исследовать статистику публикационной активности российских ученых и научных организаций, относящихся ко всем отраслям знаний.

К числу достижений авторов можно отнести создание интерактивной аналитической панели. Эта панель, при условии выбора правильных, т.е. широко используемых в России и за рубежом индикаторов, систематической её актуализации, может стать перспективным и полезным информационно-аналитическим инструментом ежегодного мониторинга и прогнозирования демографических, экономических, социальных и других процессов, происходящих в обществе.

Заключение

Трудность измерения социально-экономической и экологической депривации накладывает серьезные ограничения на оценку влияния этих факторов на здоровье людей, которое зависит также и от других бесчисленных причин. Вместе с тем, такие оценки необходимы, т.к. доминирующая в течение последних двух десятилетий бизнес-модель здравоохранения, в которой "деньги следуют за пациентом", должна в ходе национального прогресса смениться на модель, в которой "деньги вкладываются в здоровье здоровых". В этой модели медицина будет заниматься в основном предотвращением заболеваний, и лечить только ту патологию, которая напрямую связана с возрастом. Поэтому посвященная этой проблеме публикация, несмотря на выявленные недостатки, имеет хороший замысел и заслуживает безусловного внимания.

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

Литература/References

1. Methods for assessing the medical and demographic situation at the population level: Methodological recommendations. Moscow: Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor. 2014. 31 p. (In Russ.) Методы оценки медико-демографической ситуации на популяционном уровне: Методические рекомендации. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. 2014. 31 с. ISBN: 978-5-7508-1257-9.
2. Zelenina A. Russian subject-level index of multidimensional deprivation and its association with all-cause and infant mortality. J Prev Med Hyg. 2022;(4):E533.
3. Filimonova IV, Ivershin AV, Komarova AV, Krivosheeva OI. Factors influencing the decision on the birth of a child and the number of children among women in Russia. Population. 2023;(1):55-69. (In Russ.) Филимонова И. В., Ивершинь А. В., Комарова А. В., Кривошеева О. И. Факторы влияния на решение о рождении ребёнка и количестве детей у женщин в России. Народонаселение. 2023;(1):55-69. doi:10.19181/population.2023.26.1.5. EDN: NLQTTN.
4. The study of multiple causes of death is an important step towards understanding the current state of mortality in the population. Healthcare of the Russian Federation. 2006;(2):17-21. (In Russ.) Дмитриев В. И., Соломонов А. Д., Балыгин М. М. Изучение множественных причин смерти — важный шаг к пониманию современного состояния смертности населения. Здравоохранение Российской Федерации. 2006;(2):17-21.
5. Tarasova NV, Barinov EKh, Maltsev AE. Organizational and methodological approaches to ensuring the quality of coding of causes of death. Vyatka Medical Bulletin. 2023;(4):88-97. (In Russ.) Тарасова Н. В., Баринов Е. Х., Мальцев А. Е. Организационно-методические подходы к обеспечению качества кодирования причин смерти. Вятский медицинский вестник. 2023;(4):88-97.
6. Sabgaida TP, Semenova VG, Evdokushkina GN, et al. Modification of the cause of death in the statistical accounting of mortality. Social aspects of public health. 2014;(3):1-16. (In Russ.) Сабгайда Т. П., Семенова В. Г., Евдокушкина Г. Н. и др. Модификация причины смерти при статистическом учете смертности. Социальные аспекты здоровья населения. 2014;(3):1-16.
7. Sabgaida TP, Roshchin DO, Sekrieru EM, Nikitina Slu. The quality of coding the causes of death from diabetes mellitus in Russia. Healthcare of the Russian Federation. 2013;(1):11-15. (In Russ.) Сабгайда Т. П., Рощин Д. О., Секриеру Э. М., Никитина С. Ю. Качество кодирования причин смерти от сахарного диабета в России. Здравоохранение Российской Федерации. 2013;(1):11-15.
8. Samorodskaia IV, Zairatiants OV, Perkhov VI, et al. The dynamics of mortality rates from acute cerebral circulatory disorders in Russia and the United States over a 15-year period. Archive of pathology. 2018;(2):30-7. (In Russ.) Самородская И. В., Зайратьянц О. В., Перхов В. И. и др. Динамика показателей смертности населения от острых нарушений мозгового кровообращения в России и США за 15-летний период. Архив патологии. 2018;(2):30-7. doi:10.17116/patol201880230-37.
9. Merabishvili VM. The levels of standardized indicators of oncological morbidity according to the data of the world's population cancer registries (appointment, cause-and-effect relationships). Issues of oncology. 2009;(5):534-45. (In Russ.) Мерабишвили В. М. Уровни стандартизованных показателей онкологической заболеваемости по данным популяционных раковых регистров мира (назначение, причинно-следственные связи). Вопросы онкологии. 2009;(5):534-45.
10. Samorodskaia IV, Starinskaia MA, Semenov Vlu, Kakorina EP. Nosological and age structure of mortality from diseases of the circulatory system in 2006 and 2014. Russian Journal of Cardiology. 2016;(6):7-14. (In Russ.) Самородская И. В., Старинская М. А., Семёнов В. Ю., Какорина Е. П. Нозологическая и возрастная структура смертности от болезней системы кровообращения в 2006 и 2014 годах. Российский кардиологический журнал. 2016;(6):7-14. doi:10.15829/1560-4071-2016-6-7-14.
11. Ogryzko EV, Ivanova MA, Golubev NA, et al. Dynamics of "rough" and standardized indicators of morbidity and mortality of the Russian population from malignant neoplasms in 2003-2016. Problems of standardization in healthcare. 2018;(1-2):9-13. (In Russ.) Огрызко Е. В., Иванова М. А., Голубев Н. А. и др.

Динамика "грубых" и стандартизованных показателей заболеваемости и смертности населения России от злокачественных новообразований за 2003-2016 годы. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2018;(1-2):9-13.

12. Prokhorov BB, Gorshkova IV. Public health crises in Russia and the USSR in the XX century. The world of Russia. Sociology. Ethnology. 1999;8(4):125-37. (In Russ.) Прохоров Б. Б., Горшкова И. В. Кризисы общественного здоровья в России и СССР в XX веке. Мир России. Социология. Этнология. 1999;8(4):125-37.
13. Berova FZh. The mortality crisis: diagnosis and causes. Terra Economicus. 2010;(1-3):286-93. (In Russ.) Берова Ф. Ж. Кризис смертности: диагноз и причины. Terra Economicus. 2010;(1-3):286-93.
14. Boytsov SA, Samorodskaia IV. Factors affecting the mortality of the population. Bulletin of the Russian Academy of Sciences. 2016;86(12):1089-97. (In Russ.) Бойцов С. А., Самородская И. В. Факторы, влияющие на смертность населения. Вестник Российской академии наук. 2016;86(12):1089-97.
15. Mille F, SHkol'nikov VF. Mortality in Russia: a prolonged backlog. The world of Russia. Sociology. Ethnology. 1999;(4):138-62. (In Russ.) Милле Ф., Школьников В. Ф. Смертность в России: затянувшееся отставание. Мир России. Социология. Этнология. 1999;(4):138-62.
16. Public health, methods of its study and assessment. Ed. Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor N. V. Polunina. M.: N. I. Pirogov Russian National Research University. 2020. 151 p. (In Russ.) Здоровье населения, методы его изучения и оценки. Под ред. академика РАН, профессора Н. В. Полуниной. М.: ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова. 2020. 151 с. ISBN: 978-5-906183-04-0.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(3):3923.
doi: 10.15829/1728-8800-2024-3923
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

Постковидное поражение миокарда и коронарных артерий у молодого пациента: дифференциальная диагностика и комплексное лечение

Благова О. В., Брюханов В. А., Кислова М. Б., Юмашева В. А., Гаева М. С., Айнетдинова Д. Х., Гагарина Н. В., Коган Е. А.

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

Положение сердца после новой коронавирусной инфекции (COVID-19, COronaVIrus Disease 2019) отличается большим разнообразием и в ряде случаев требует сложного дифференциального диагноза. Приводится описание курящего пациента 35 лет, у которого к концу первого месяца после COVID-19 возникли дисфункция левого желудочка с падением фракции выброса до 25-30% и стойкой блокадой левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ). При эхокардиографии определялись также нарушения локальной сократимости. В крови отмечено значимое повышение титров антикардиальных антител. При биопсии миокарда выявлены активный лимфоцитарный миокардит, рибонуклеиновая кислота коронавируса, при коронарографии — протяженный стеноз передней межжелудочковой артерии. В первые сутки после баллонной ангиопластики и стентирования отмечено исчезновение блокады ЛНПГ с появлением глубоких отрицательных зубцов Т в грудных отведениях, что не позволяло исключить перенесенный инфаркт миокарда. В результате лечения сердечной недостаточности, стероидной терапии структурно-функциональные параметры сердца и электрокардиограмма к концу второго года лечения полностью нормализовались, сохраняется лишь преходящая блокада ЛНПГ при высоких нагрузках. При мультиспиральной компьютерной томографии сердца через 2 года отмечено отсутствие отсроченного накопления контрастного препарата в миокарде, стенотическое поражение коронарных артерий до 30%. Обсуждаются механизмы комплексного поражения миокарда и коронарных артерий (в т.ч. роль коронариита в прогрессировании атеросклероза) после COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, постковидный миокардит, SARS-CoV-2, эндомиокардиальная биопсия, инфаркт миокарда, блокада левой ножки пучка Гиса, коронариит, иммуносупрессивная терапия, клинический случай.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 21/01-2024
Рецензия получена 03/03-2024
Принята к публикации 16/03-2024

CC BY 4.0

Для цитирования: Благова О. В., Брюханов В. А., Кислова М. Б., Юмашева В. А., Гаева М. С., Айнетдинова Д. Х., Гагарина Н. В., Коган Е. А. Постковидное поражение миокарда и коронарных артерий у молодого пациента: дифференциальная диагностика и комплексное лечение. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2024;23(3):3923. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3923. EDN BODEFO

Post-COVID-19 myocardium and coronary involvement in a young patient: differential diagnosis and comprehensive treatment

Blagova O. V., Bryukhanov V. A., Kislova M. B., Yumasheva V. A., Gaeva M. S., Ainetdinova D. Kh., Gagarina N. V., Kogan E. A.
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

The state of the heart after a coronavirus disease 2019 (COVID-19, coronavirus disease 2019) is very diverse and in some cases requires a complex differential diagnosis. We described a 35-year-old smoking male patient who, by the end of the first month after COVID-19, developed left ventricular dysfunction with decrease in ejection fraction to 25-30% and persistent left bundle branch block (LBBB). Echocardiography also detected local contractility disorders. A significant increase in blood anticardiac antibody titers was noted. Myocardial biopsy revealed active lymphocytic myocarditis, coronavirus ribonucleic acid, while coronary angiography revealed extensive stenosis of the anterior interventricular artery. On the first day after balloon angioplasty and stenting, the disappearance of LBBB block was noted with the appearance of deep negative T waves in the precordial leads, which did not allow ruling out a previous myocardial infarction. As a result of treatment of heart failure and steroid therapy, the structural and functional cardiac parameters and the electrocardiography were

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

[Благова О. В.* — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-5253-793X, Брюханов В. А. — студент, институт клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0001-8445-3688, Кислова М. Б. — студентка, институт клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0009-0001-2689-2241, Юмашева В. А. — студентка, институт клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-4388-5609, Гаева М .С. — студентка, институт клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0009-0009-7379-6998, Айнетдинова Д. Х. — к.м.н., врач-кардиолог отделения кардиологии Факультетской терапевтической клиники им. В. Н. Виноградова, ORCID: 0000-0002-3333-1936, Гагарина Н. В. — к.м.н., врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики университетской клинической больницы № 1, ORCID: 0000-0003-4575-6058, Коган Е. А. — д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии им. акад. А. И. Струкова института клинической медицины, врач-патологоанатом института клинической морфологии и цифровой патологии, ORCID: 0000-0002-1107-3753].

completely normalized by the end of the second year of treatment. Only a transient LBBB remained at high loads. Cardiac computed tomography after 2 years showed no delayed contrast agent accumulation in the myocardium, and coronary stenosis up to 30%.
The mechanisms of complex myocardial and coronary damage (including the role of coronaritis in the atherosclerosis progression) after COVID-19 are discussed.
Keywords: COVID-19, post-COVID-19 myocarditis, SARS-CoV-2, endomyocardial biopsy, myocardial infarction, left bundle branch block, coronaritis, immunosuppressive therapy, case report.

Relationships and Activities: none.

Blagova O. V.* ORCID: 0000-0002-5253-793X, Bryukhanov V. A. ORCID: 0000-0001-8445-3688, Kislova M. B. ORCID: 0009-0001-2689-2241, Yumasheva V. A. ORCID: 0000-0002-4388-5609, Gaeva M. S. ORCID: 0009-0009-7379-6998, Ainetdinova D. Kh. ORCID: 0000-0002-3333-1936, Gagarina N. V. ORCID: 0000-0003-4575-6058, Kogan E. A. ORCID: 0000-0002-1107-3753.

*Corresponding author: blagovao@mail.ru

Received: 21/01-2024
Revision Received: 03/03-2024
Accepted: 16/03-2024

For citation: Blagova O. V., Bryukhanov V. A., Kislova M. B., Yumasheva V. A., Gaeva M. S., Ainetdinova D. Kh., Gagarina N. V., Kogan E. A. Post-COVID-19 myocardium and coronary involvement in a young patient: differential diagnosis and comprehensive treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(3):3923. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3923. EDN BODEFO

АНФ — антинуклеарный фактор, ИМ — инфаркт миокарда, ИСТ — иммуносупрессивная терапия, КА — коронарная(-ые) артерия(-ии), ЛЖ — левый желудочек, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛНПГ — левая ножка пучка Гиса, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия, ПЦР — полимеразная цепная реакция, ФВ — фракция выброса, ФТК — Факультетская терапевтическая клиника, ХС — холестерин, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭМБ — эндомиокардиальная биопсия, ЭхоКГ — эхокардиография, COVID-19 — COronaVIrus Disease 2019 (коронавирусная инфекция 2019г), SARS-CoV-2 — Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus (корнавирус 2, вызывающий серьезный респираторный синдром).

Ключевые моменты

- Поражение сердца после острой коронавирусной инфекции (COVID-19) не зависит от ее тяжести и может носить комплексный характер.
- Развитие после COVID-19 стойкой дисфункции левого желудочка в сочетании с блокадой левой ножки пучка Гиса требует дифференциальной диагностики между инфарктоподобным миокардитом, инфарктом миокарда и их сочетанием.
- Методом выбора в диагностике постковидного миокардита остается биопсия миокарда, которая позволяет не только верифицировать диагноз, но и определить объем базисной терапии. Кортикостероиды высокоэффективны в лечении постковидного миокардита даже при сохранении персистенции коронавируса в миокарде.
- Поражение коронарных артерий после COVID-19 у молодого пациента может иметь не только атеросклеротическую природу, но быть проявлением постковидного коронарного васкулита, который, в свою очередь, может потенцировать атеросклероз и требует лечения.

Key messages

- Cardiac damage after acute coronavirus infection (COVID-19) does not depend on its severity and can be complex.
- The development of persistent left ventricular dysfunction after COVID-19 in combination with left bundle branch block requires differential diagnosis between infarction-like myocarditis, myocardial infarction, and their combination.
- Myocardial biopsy remains the method of choice in diagnosing post-COVID-19 myocarditis, which allows not only to verify the diagnosis, but also to determine the scope of basic therapy. Corticosteroids are highly effective in the treatment of post-COVID-19 myocarditis even when coronavirus persists in the myocardium.
- Coronary involvement after COVID-19 in a young patient may not only have an atherosclerotic nature, but be a manifestation of post-COVID-19 coronary vasculitis, which, in turn, can potentiate atherosclerosis and requires treatment.

Введение

Несмотря на изменение характера течения коронавирусной инфекции (COVID-19 (COronaVIrus Disease 2019)) и постепенное вхождение SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) в круг "обычных" респираторных вирусов, спектр проявлений болезни и ее последствий отличается большим своеобразием и остается недостаточно изученным. Если возможность развития миокардита в рамках острой COVID-19 и после вакцинации давно не вызывает сомнений [1, 2], то представления о постковидном миокардите, механизмах его развития, особенностях течения и подходах к лечению до сих пор не сформированы. Еще в большей степени это верно в отношении индуцированного SARS-CoV-2 поражения сосудов различного калибра, в т.ч. коронарных.

"Затянувшийся COVID" (long COVID) диагностируют при сохранении симптомов заболевания не <2 мес. без каких-либо причин или развитии новых симптомов через 3 мес. после первичного заражения вирусом SARS-CoV-2 и объясняют его длительной персистенцией вируса [3]. Понятие постковидного синдрома включает развитие раз-

нообразных клинических проявлений, обусловленных в значительной степени аутоиммунными реакциями на перенесенную инфекцию. Одним из проявлений постковидного синдрома является развитие миокардита (в англоязычной литературе "post-COVID myocarditis"). При всей значимости эпидемиологического анамнеза, лабораторных маркеров (тропонины, N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, антикардиальные антитела) и магнитно-резонансной томографии сердца, "золотым стандартом" диагностики остается эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ) [4]. Предпочтительным считается взятие биопсии из правого желудочка, который чаще вовлекается в патологический процесс [5].

В патогенезе постковидного миокардита обсуждается роль двух основных механизмов: персистенции вируса SARS-CoV-2 в миокарде, что подтверждается результатами исследований ряда авторов [1, 6], и аутоиммунного воспаления, на развитие которого указывает повышение титров аутоантител к антигенам миокарда [1, 7]. Кроме того, необходимо исключение сопутствующих факторов, в т.ч. других вирусных или неинфекционных агентов, способных привести к развитию миокардита в постковидный период. В связи с тем, что патогенез постковидного миокардита изучен недостаточно, общепринятых рекомендаций по его лечению на сегодня не существует, описаны лишь единичные случаи успешного проведения иммуносупрессивной терапии (ИСТ) у вируснегативных пациентов с верифицированным лимфоцитарным миокардитом [8].

Что касается возможного поражения артерий крупного и среднего калибра в рамках коронавирусной инфекции и постковидного синдрома, описаны случаи мультисистемного воспалительного синдрома у детей, в т.ч. фатальные случаи с аутопсийным подтверждением коронариита и панкардита со смешанной клеточной инфильтрацией [9]. Типичны для Кавасаки-подобного синдрома у детей дилатация коронарных артерий (КА), тяжелые формы миокардита и перикардита [10]. Важно, что описания аналогичных случаев имеются и у взрослых — например, у мужчины 38 лет с клиникой острого коронарного синдрома и характерным для болезни Кавасаки поражением коронарного русла (многофокусным, стенозирующим, аневризматическим) [11]. Однако ассоциации коронариита у взрослых с воспалительным поражением миокарда после новой коронавирусной инфекции описано не было, что делает представленное ниже наблюдение особенно интересным.

Клинический случай

Информация о пациенте. Пациент С., 35 лет поступил в кардиологическое отделение Факультетской терапевтической клиники (ФТК) им. В. Н. Виноградова 01.11.2021 с жалобами на одышку при умеренных физических нагрузках, общую слабость.

Из анамнеза: наследственность не отягощена. Рос и развивался нормально, служил в армии, регулярно занимался спортом (бокс). Профессиональная деятельность связана с физическими нагрузками (механик, тракторист). Курит с 18 лет по 6-7 сигарет/день, алкоголем не злоупотребляет. В ходе ежегодных медицинских осмотров признаков заболевания, в т.ч. и со стороны сердечно-сосудистой системы, выявлено не было.

В сентябре 2021г перенес новую коронавирусную инфекцию, подтвержденную положительным тестом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Со слов пациента, течение заболевание было легкое, клинически отмечал лихорадку до 39° С, аносмию, отсутствие вкуса. По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) от 26.09.2021 очагово-инфильтративных изменений не выявлено. Лечился амбулаторно под наблюдением терапевта умифеновиром и жаропонижающими препаратами. После перенесенной инфекции стал отмечать появление одышки при физических нагрузках и в покое. В середине октября во время планового медицинского осмотра на электрокардиограмме (ЭКГ) была впервые выявлена полная блокада левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ), что послужило поводом для госпитализации в городскую больницу. При обследовании на ЭКГ ритм синусовый, отклонение электрической оси влево, блокада ЛНПГ; при эхокардиографии (ЭхоКГ) — эксцентрическая гипертрофия левого желудочка (ЛЖ), дилатация левого предсердия, гипокинезия базальных, срединных, апикальных, нижних и переднеперегородчных сегментов, фракция выброса (ФВ) ЛЖ 34%, митральная регургитация 2 ст. При эзофагогастродуоденоскопии выявлен эрозивный эзофагит. В анализах крови уровень N-терминального фрагмента предшественника мозгового натриуретического пептида 147 пг/мл, IgG к вирусу герпеса, цитомегаловирусу, микоплазме в диагностически значимых титрах. IgG к SARS-CoV-2 420 АЕ/мл, уровень общего холестерина (ХС) 5,6 ммоль/л. Состояние расценено как дилатационная кардиомиопатия неуточненного генеза; была начата кардиотропная терапия: валсартан+сакубитрил 100 мг/сут., метопролол 50 мг/сут., спиронолактон 25 мг/сут., с учетом недавней коронавирусной инфекции — ривароксобан 5 мг/сут. (принимал препарат в течение 1 мес.). Для дальнейшего обследования и лечения направлен в ФТК.

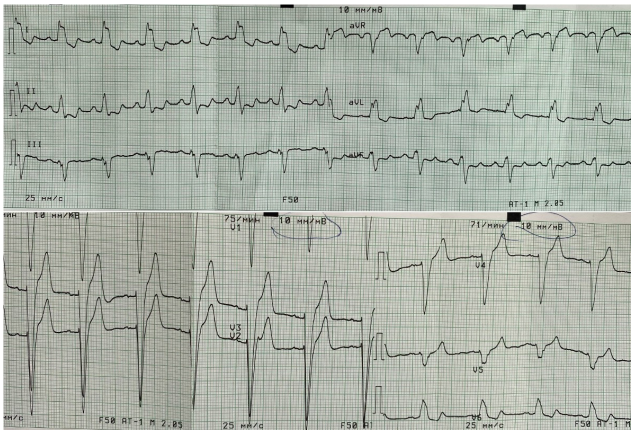
Результаты физического осмотра в ФТК (01.11.2021): состояние средней тяжести (по характеру заболевания). Рост 176 см, вес 100 кг, индекс массы тела 32,28 кг/м^2. Температура тела 36,6° С. Кожные покровы обычной окраски, отмечается

Таблица 1

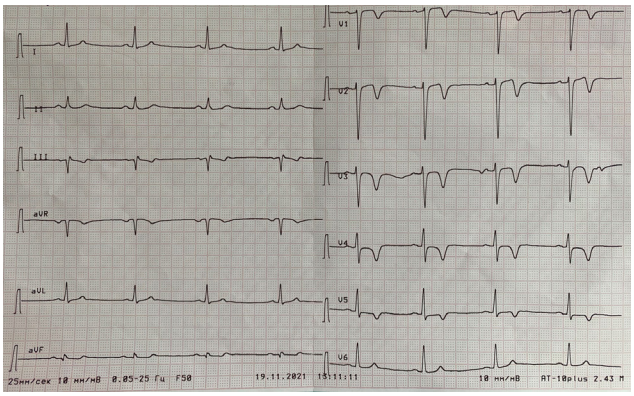
Динамика титров антикардиальных антител пациента С.

Вид/титр антител	Исходно 02.11.2021	Через год 15.12.2022	Через 2 года 10.12.2023	Референсные значения
АТ к антигенам ядер кардиомиоцитов	1:160	1:80	1:40	нет
АТ к антигенам эндотелия	1:80	1:40	1:80	до 1:40
АТ к антигенам кардиомиоцитов	1:80	1:80	1:80	до 1:40
АТ к антигенам гладкой мускулатуры	1:80	1:80	1:80	до 1:40
АТ к антигенам волокон проводящей системы	1:80	1:80	1:80	до 1:40

Примечание: АТ — антитела.



А



Б

Рис. 1 ЭКГ пациента С. при поступлении (01.11.2021, верхний ряд, *А*) и на следующий день после стентирования ПМЖА (нижний ряд, *Б*). Скорость записи 25 мм/с. На верхней ЭКГ — блокада ЛНПГ, на нижней ЭКГ — исчезновение блокады ЛНПГ (QRS 0,08 с.), минимальный подъем сегмента ST в отв. V_1-V_2 ("застывшая кривая") и отрицательные "коронарные" зубцы Т в отв. V_1-V_5. Пояснения в тексте.

Примечание: ЛНПГ — левая ножка пучка Гиса, ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия, ЭКГ — электрокардиограмма.

пастозность голеней. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхания 16/мин. Тоны сердца ритмичны, приглушены, единичная экстрасистолия, частота сердечных сокращений (ЧСС) 67 уд./мин, артериальное давление 130/80 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены.

Предварительный диагноз. С учетом клинической картины, данных анамнеза о перенесенной новой коронавирусной инфекции, инструментальных методов диагностики, свидетельствующих о развитии сердечной недостаточности (ФВ 33%) и диастолической дисфункции, сопровождающихся нарушением внутрижелудочковой проводимости на ЭКГ, был заподозрен миокардит, который одновременно мог сопровождаться инфарктом миокарда (ИМ) (неравномерные нарушения локальной сократимости на ЭхоКГ, впервые выявленная блокада ЛПНГ на ЭКГ).

Диагностическая оценка. В общем анализе крови при поступлении — лейкоциты $3{,}8\times10^9$/л, нейтрофилы $1{,}6\times10^9$/л, остальные показатели в пределах нормы. В биохимическом анализе крови отклонений нет, за исключением липидного спектра — уровень триглицеридов 2,39 ммоль/л, общего ХС 5,17 ммоль/л, ХС липопротеинов очень низкой плотности 1,09 ммоль/л, ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) — 3,23 ммоль/л, ХС липопротеинов высокой плотности — 0,85 ммоль/л. Тиреоидные гормоны, коагулограмма без отклонений от нормы. При иммунологическом исследовании обнаружены антикардиальные антитела (таблица 1): специфический антинуклеарный фактор (АНФ, антитела к ядрам кардиомиоцитов) 1:160 (в норме нет), антитела к антигенам эндотелия, кардиомиоцитов, гладкой мускулатуры, волокон проводящей системы 1:80 (в норме до 1:40). Также при проведении ПЦР в крови выявлена дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) вируса Эпштейна-Барр.

На *ЭКГ* (рисунок 1) ритм синусовый с ЧСС 68 уд./мин, электрическая ось сердца отклонена влево, блокада ЛНПГ. При суточном мониторировании ЭКГ по Холтеру (на фоне приема бисопролола 5 мг/сут.) определяется синусовый ритм, постоянная блокада ЛНПГ, ЧСС днем 51-130 уд./мин (в среднем 79 уд./мин) ночью 44-118 уд./мин (в среднем 79 уд./мин), нарушений ритма нет.

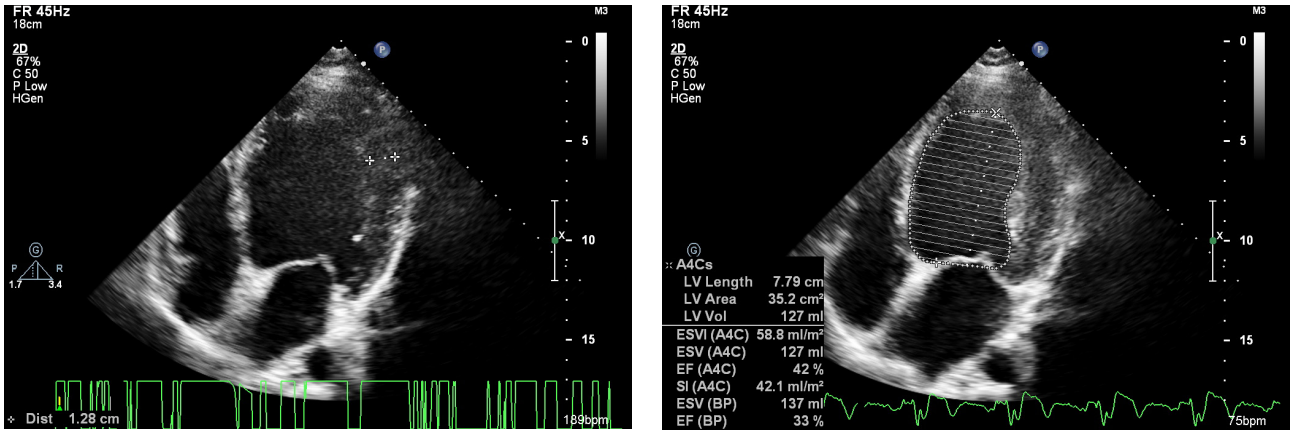
При ЭхоКГ (таблица 2, рисунок 2) отмечены дилатация левых камер сердца со снижением ФВ до 33%, гипокинез межжелудочковой перегородки, верхушечных сегментов ЛЖ, средне-переднего сегмента, нижней стенки ЛЖ, гипертрофия боко-

Таблица 2

Динамика эхокардиографических показателей пациента С.

Показатель	02.11.2021	Через год 19.12.2022	Через 2 года 06.12.2023
Толщина МЖП, см	0,8	1,2	1,1
ЛП, см	4,2	4,3	3,9
ЛП, мл	81	41	42
ПП, мл	43	31	33
КДР ЛЖ, см	6,5	5,5	5,3
КДО ЛЖ, мл	204	158	121
КСО ЛЖ, мл	137	71	38
ФВ, %	33	55	68
Нарушения локальной сократимости ЛЖ	гипокинез МЖП, верхушечных сегментов ЛЖ, средне-переднего сегмента, нижней стенки ЛЖ	отсутствуют	отсутствуют
VTI, см	14,7	16,4	19,5
МР, степень	1	0-1	0-1
ТР, степень	1	0-1	0-1
Е/А	1,4	1,1	1,3
СДЛА, мм рт.ст.	31	норма	норма

Примечание: КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, МР — митральная регургитация, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ТР — трикуспидальная регургитация, Е/А — отношение максимальной скорости кровотока во время раннего диастолического наполнения (Е) к максимальной скорости потока во время предсердной систолы (А), VTI (velocity time integral) — интеграл линейной скорости потока.



А Б

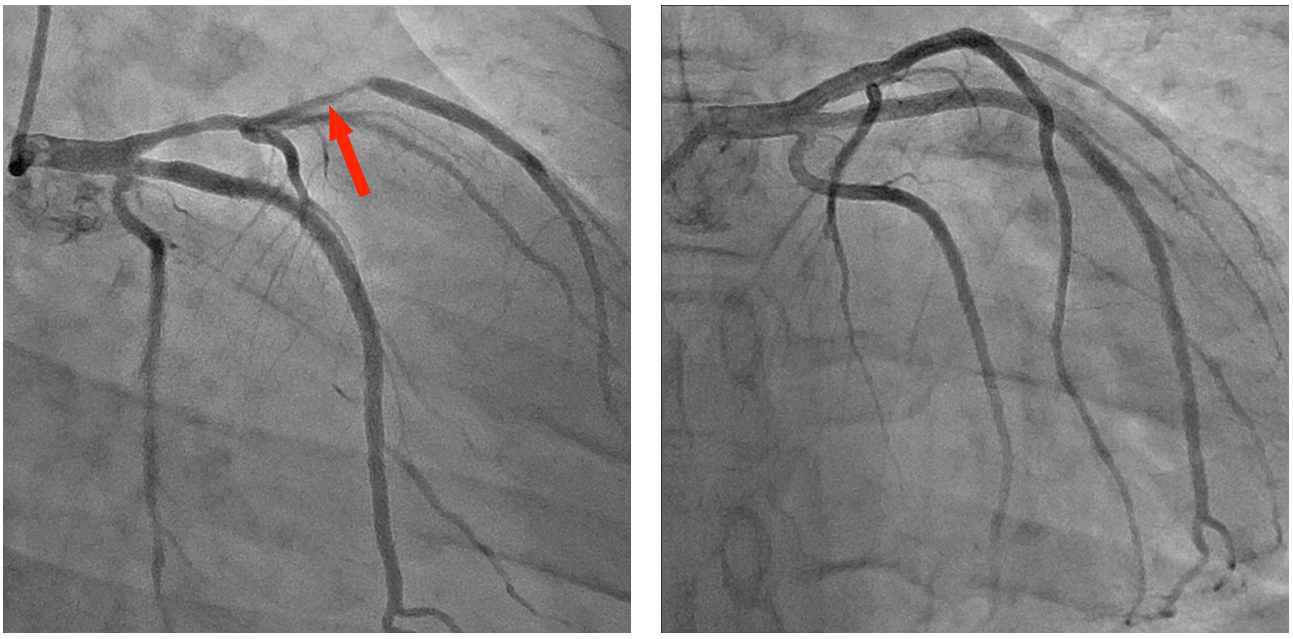
Рис. 2 ЭхоКГ больного С. при поступлении в клинику (01.11.2021). Увеличение конечно-диастолического диаметра ЛЖ (слева) и его объемов (справа) со снижением ФВ до 33%. Пояснения в тексте.

Примечание: ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, ЭхоКГ — эхокардиограммы.

вой стенки ЛЖ, диастолическая дисфункция: Е/А (отношение максимальной скорости кровотока во время раннего диастолического наполнения (Е) к максимальной скорости потока во время предсердной систолы (А), -1,4; E/Emed: 13,4), митральная и трикуспидальная регургитация 1 ст.

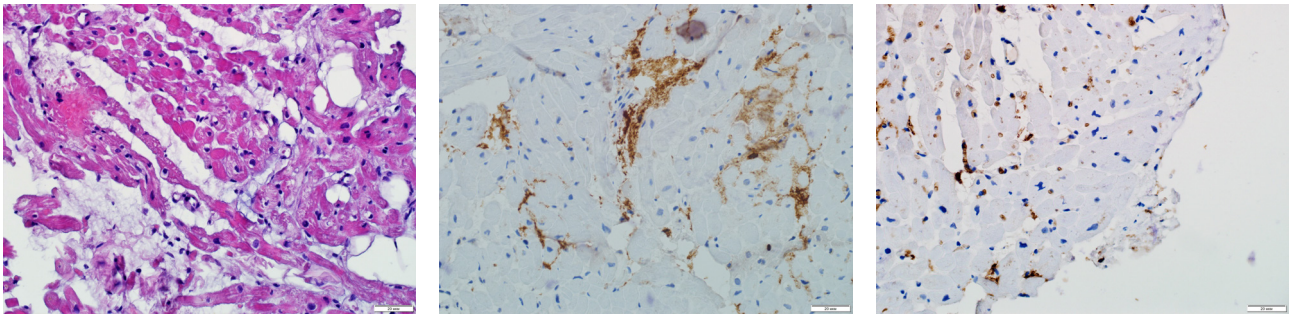
Для уточнения диагноза проведена коронарография (рисунок 3 А), по результатам которой выявлен протяженный стеноз до 70% проксимального и среднего сегментов передней межжелудочковой артерии (ПМЖА); ствол левой коронарной артерии (КА), огибающая артерия, правая КА без гемодинамически значимых стенозов. Проведены баллонная ангиопластика и стентирование ПМЖА (рисунок 3 Б) коронарным стентом "КАЛИПСО" 3,5×38 мм. Результат после стентирования удовлетворительный. На ЭКГ в первые сут. после стентирования (рисунок 1) отмечено исчезновение блокады ЛНПГ (впервые за время наблюдения за пациентом с октября 2021г) с появлением (демаскировкой) глубоких отрицательных ("коронарных") зубцов Т и минимальным подъемом сегмента ST в отв. V_1-V_2 ("застывшая кривая"). Уровень тропонина после вмешательства оставался нормальным, что не позволяло расценивать эти изменения как свежие.

Одновременно для верификации миокардита была проведена ЭМБ правого желудочка (рисунок 4): кардиомиоциты неравномерно гипертро-



А Б

Рис. 3 Коронарография пациента С. от 09.11.2021г: *А* — до стентирования (протяженный 70% стеноз проксимального и среднего сегментов ПМЖА, красная стрелка), *Б* — после баллонной ангиопластики и стентирования (кровоток по ПМЖА восстановлен).
Примечание: ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия.

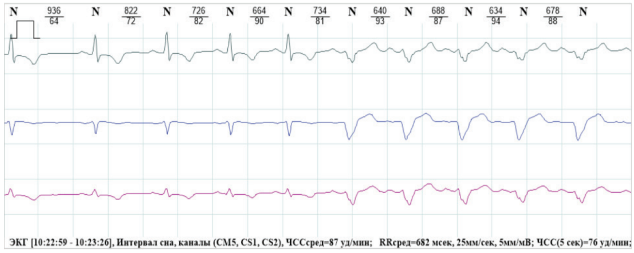


А Б В

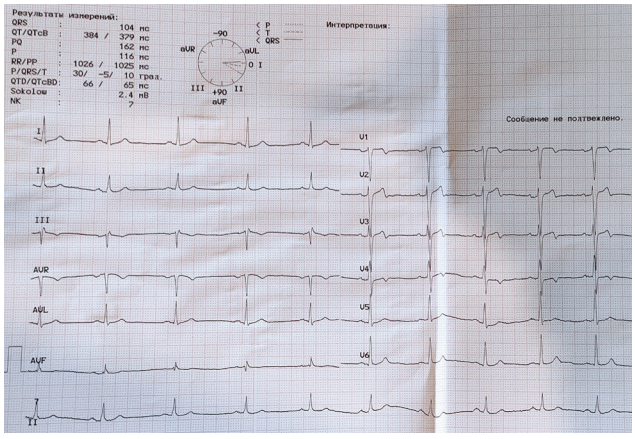
Рис. 4 Эндомиокардиальные биоптаты правого желудочка пациента С.: *А* — окраска гематоксилином и эозином (дистрофия кардиомиоцитов с исчезновением ядер и гибелью отдельных клеток, лимфогистиоцитарные инфильтраты в миокарде), иммуногистохимическое исследование с антителами к CD45 (*Б*, >14 лимфоцитов/1 мм^2) и к CD3 (*В*, >7 лимфоцитов/1 мм^2). Пояснения в тексте.
Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

фированы с фокусами лизиса цитоплазмы и лизиса ядер в отдельных клетках, исчезновением исчерченности, полосами пересокращений. Интерстиций неравномерно расширен, набухший, содержит лимфогистиоцитарные элементы (>14 лимфоцитов при большом увеличении). Микрососуды с явлениями эндотелиита, полнокровия и развития геморрагий. При окраске по Ван Гизону слабо выраженный перимускулярный склероз и склероз стенок капилляров. При иммуногистохимическом типировании обнаружено: CD3 7 клеток/1 мм^2, CD20 0 клеток/1 мм^2, CD45 32 клетки/1 мм^2, CD68 5 клеток/1 мм^2, что свидетельствовало об активном лимфоцитарном миокардите. По результатам ПЦР ДНК кардиотропных вирусов (парвовируса В19, всех вирусов герпетической группы, аденовирусов) в миокарде не выявлено, однако выявлена рибонуклеиновая кислота (РНК) SARS-CoV-2, а при иммуногистохимическом исследовании — нуклеокапсидный белок и спайк-белок коронавируса в клетках инфильтратов, эндотелия и единичных кардиомиоцитах.

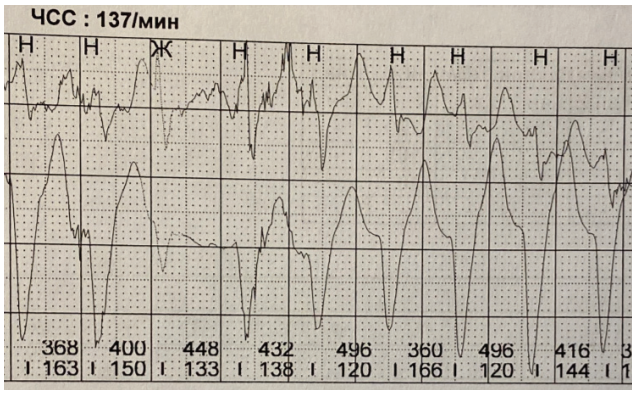
Дифференциальная диагностика. Таким образом, диагноз постковидного миокардита не вызывал сомнений и требовал проведения базисной терапии с учетом сохранения дисфункции миокарда на фоне кардиотропной терапии и исчезновения блокады ЛНПГ. Однако вызывало сложности в интерпретации сочетание выявленного у пациента 35 лет гемодинамически значимого стеноза ПМЖА, рубцовых (?) изменений на ЭКГ и нарушений локальной сократимости в зоне кровоснабжения этой артерии. Эти изменения могли трактоваться как сочетание ИМ 1-го типа с миокардитом



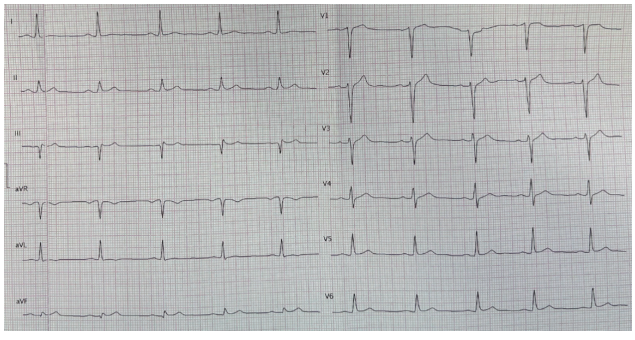
А



Б



В



Г

Рис. 5 Результаты ЭКГ и суточного мониторирования ЭКГ пациента С. в динамике: *А*, *Б* — 2022г: при Холтеровском мониторировании ЭКГ отмечено возникновение блокады ЛНПГ при ЧСС 87 уд./мин. (*А*), на ЭКГ покоя — уменьшение выраженности "коронарных" зубцов Т по сравнению с ЭКГ от 2021г; *В*, *Г* — декабрь 2023г: при Холтеровском мониторировании ЭКГ блокада ЛНПГ возникла при максимальной нагрузке и ЧСС 137 уд./мин (*В*), на ЭКГ покоя отклонений от нормы нет (*Г*). Пояснения в тексте.

Примечание: ЛНПГ — левая ножка пучка Гиса, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма.

либо как инфарктоподобный миокардит в сочетании с поражением КА (атеросклероз? коронарит? коронариит, потенциирующий атеросклероз?). Повышения уровня антител к цитоплазме нейтрофилов в крови не выявлено. Ответить на вопрос о природе "рубцовых" изменений на ЭКГ могла бы магнитно-резонансная томография сердца с гадолинием, однако возможности провести это исследование у пациента в последующие два года не было.

Клинический диагноз был сформулирован следующим образом: подострый SARS-CoV-2-ассоциированный активный лимфоцитарный миокардит среднетяжелого течения с дилатацией левых камер сердца. COVID-19 легкого течения от сентября 2021г, подтвержденный диагноз. Ишемическая болезнь сердца: постинфарктный кардиосклероз (передний ИМ неизвестной давности)? Атеросклероз КА: протяженный 70% стеноз ПМЖА. Баллонная ангиопластика и стентирование ПМЖА коронарным стентом КАЛИПСО 3,5×38 мм. Нарушение проводимости сердца: преходящая полная блокада ЛНПГ. Хроническая сердечная недостаточность IIA стадии 2 функционального класса. Ожирение 1 ст. Гиперлипидемия.

Медицинские вмешательства. Проводилась терапия метилпреднизолоном в стартовой дозе 24 мг/сут. с постепенным снижением ее до 4 мг/сут., ацикловиром 2 г/сут. в течение 3 нед. (до отрицательной ПЦР крови на ДНК вируса Эпштейна-Барр), бисопрололом 5 мг/сут., валсартаном+сакубитрилом 200 мг/сут., спиронолактоном 25 мг/сут., торасемидом 10 мг/сут., аторвастатином 20 мг/сут., ацетилсалициловой кислотой 100 мг/сут., клопидогрелем 75 мг/сут., омепразолом 40 мг/сут., препаратами кальция и витамина D3. С учетом обнаружения РНК SARS-CoV-2 в миокарде цитостатик не назначался.

Динамика и исходы. В результате лечения отмечал улучшение самочувствия: уменьшение одышки, возрастание толерантности к нагрузкам. При суточном мониторировании ЭКГ по Холтеру в июне 2022г регистрировалась преходящая частотозависимая блокада ЛПНГ (при ЧСС 67 уд./мин, рисунок 5), в связи с чем доза бисопролола была увеличена до 10 мг/сут.

При контрольном обследовании через год (в декабре 2022г) признаков застоя не было, отмечались умеренные внешние проявления медикаментозного синдрома Иценко-Кушинга. Выявлена положительная динамика в виде увеличения ФВ до 55% (VTI 16,4 см) и отсутствия систолической и диастолической дисфункции по данным ЭхоКГ (таблица 2). На ЭКГ отмечено уменьшение выраженности "коронарных" зубцов Т, при суточном мониторировании ЭКГ по Холтеру (рисунок 5 А, Б) преходящая блокада ЛНПГ возникла при ЧСС 87

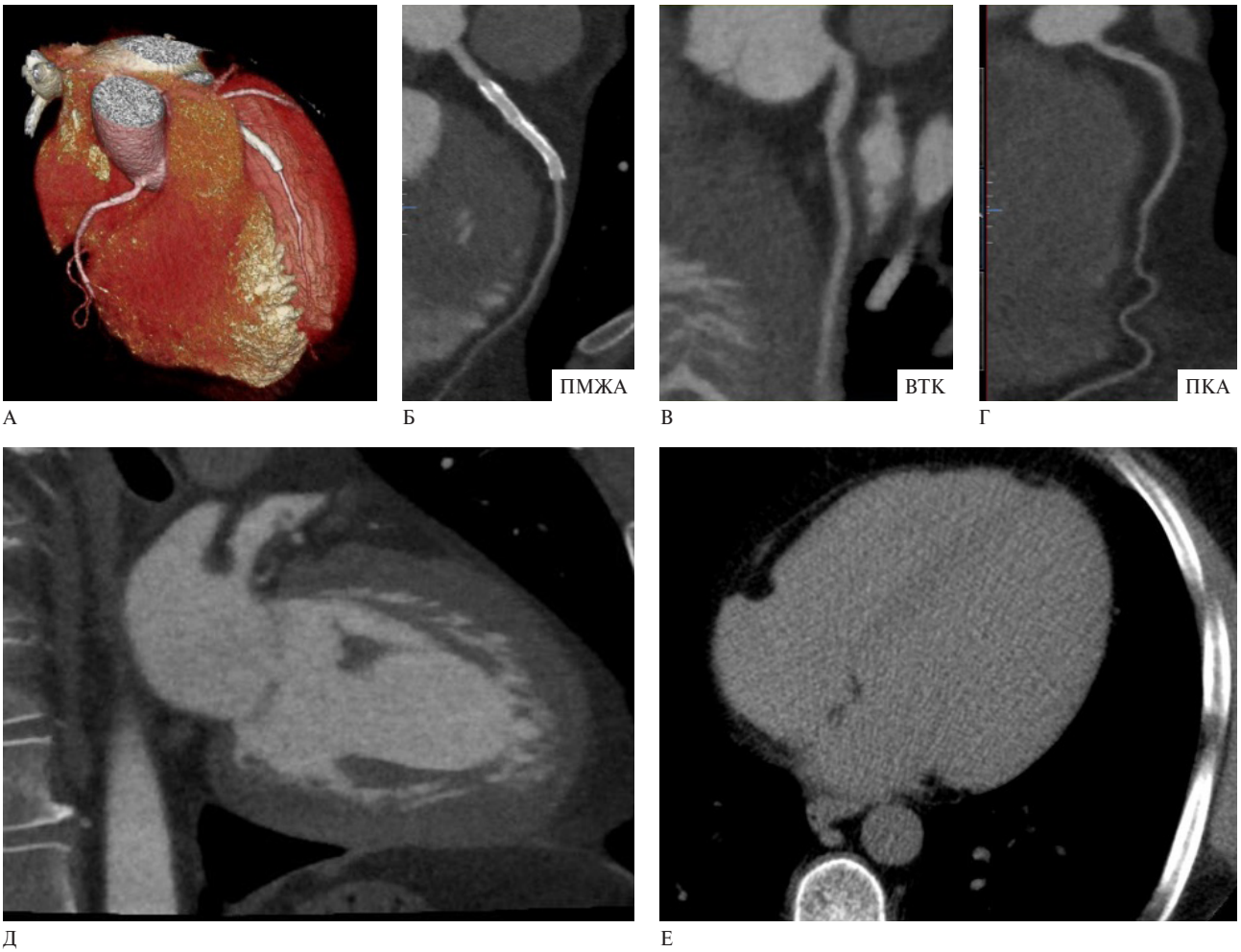


Рис. 6 Результаты МСКТ сердца с отсроченным контрастированием пациента С. от декабря 2023г: *А-Д* — артериальная фаза (проходимый стент ПМЖА, начальные стенотические изменения ВТК и ПКА, повышенная трабекулярность миокарда ЛЖ без достижения критериев некомпактности, нормальные размеры и толщина миокарда ЛЖ), *Е* — отсроченная фаза (отсутствие отсроченного накопления контрастного препарата в миокарде ЛЖ). Пояснения в тексте.

Примечание: ВТК — ветвь тупого края, ЛЖ — левый желудочек, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия, ПКА — правая коронарная артерия. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

уд./мин. Выполнена нагрузочная проба (тредмил-тест), при ЧСС 90 уд./мин также регистрировалась блокада ЛНПГ, толерантность к нагрузке средняя (4,6 Mets). Сохранялось повышение титра АНФ до 1:80 (таблица 1). Доза метилпреднизолона была увеличена до 8 мг/сут., доза бисопролола до 15 мг/сут., доза аторвастатина до 40 мг/сут. (уровень ХС ЛНП составлял 2,58 ммоль/л).

В последующем чувствовал себе хорошо, возобновил тренировки, переносил значительные физические нагрузки без одышки; снизил вес до 95 кг. В декабре 2023г госпитализирован в ФТК для контрольного обследования. Отмечены отсутствие блокады ЛНПГ на ЭКГ покоя, а также полное исчезновение отрицательных зубцов Т в отведениях V_1-V_5 (рисунок 5), полная нормализация размеров камер сердца, сократительной функции ЛЖ (ФВ 68%) и отсутствие нарушений локальной сократимости по результатам ЭхоКГ (таблица 2).

Для исключения рубцового (постинфарктного?) поражения миокарда и оценки состояния КА была выполнена МСКТ сердца с отсроченным контрастированием (рисунок 6): признаков рубцового и воспалительного поражения миокарда ЛЖ не выявлено, проходимость стента ПМЖА хорошая. Суммарный кальциевый индекс в пределах нормы (7 ед.). В то же время отмечаются признаки начального поражения других КА: огибающая артерия — неровность контуров, мягкие бляшки со стенозированием 30%, правая КА — кальцинированные бляшки в проксимальном сегменте со стенозированием 30%. При холтеровском мониторировании ЭКГ на фоне приема бисопролола 15 мг/сут. во время интенсивной нагрузки (подъем бегом с 1-го на 11-й этаж) при ЧСС 135 уд./мин зафиксирована преходящая блокада ЛНПГ. С учетом сохранения АНФ в титре 1:40 (таблица 1), прогрессирования поражения КА к лечению до-

бавлен азатиоприн 100 мг/сут. со снижением дозы метилпреднизолона до 6 мг; доза аторвастатина увеличена до 80 мг/сут. (ХС ЛНП при поступлении 1,65 ммоль/л), к лечению добавлен эзетимиб 10 мг. Пациенту вновь настоятельно рекомендовано бросить курить.

Обсуждение

Остро развившаяся дисфункция миокарда у молодого пациента требует проведения дифференциального диагноза между целым рядом заболеваний — от весьма необычного в молодом возрасте классического ИМ (вследствие поражения КА) либо ИМ с неизмененными КА (в т.ч. в результате тромбоза in situ) до инфарктоподобного миокардита и декомпенсации ранее недиагностированной первичной кардиомиопатии. Инфекция вирусом SARS-CoV-2 является тем фактором, который может привести к реализации любого из этих механизмов. К примеру, в крупном метаанализе установлено, что COVID-19 почти в 2 раза повышает риск развития ИМ в сравнении с аналогичной популяцией, не переносившей этого заболевания [12].

В представленном наблюдении наиболее вероятным с самого начала представлялся миокардит. Поражение миокарда клинически проявилось у нашего больного спустя небольшое (около месяца) время после новой коронавирусной инфекции, в острой фазе ни изменений на ЭКГ, ни одышки не было, что позволяет говорить о раннем постковидном миокардите. Наши данные свидетельствуют о том, что миокардит, индуцированный SARS-CoV-2, может развиваться в сроки от одного до ⩾18 мес., при этом у части больных сохраняется персистенция вируса в миокарде, что доказывает несомненную связь миокардита с этой инфекцией [1]. В литературе столь длительная персистенция вируса пока не описана, но имеются единичные наблюдения морфологически верифицированного раннего постковидного миокардита.

Так, авторами из клиники Шарите описана женщина 59 лет, у которой острые симптомы поражения миокарда развились через месяц после COVID-19, при ЭМБ выявлена картина лимфоцитарного миокардита с положительной ПЦР на РНК корнавируса; в отсутствие противовирусной и ИСТ миокардит регрессировал, вирус элиминировался из миокарда, что подтвердила повторная биопсия через месяц [6]. Благоприятное течение миокардита в данном случае может объясняться невысокой его активностью (при биопсии отсутствовали признаки некроза кардиомиоцитов) и небольшой давностью. В другой публикации представлен случай фульминантного миокардита у мужчины 35 лет, развившегося через месяц после острой фазы COVID-19, на ЭКГ регистрировалась ишемическая депрессия сегмента ST на фоне тахикардии, при ЭМБ также выявлен геном коронавируса с картиной лимфоцитарного миокардита, лечение (включая механическую поддержку и противовирусную терапию) привело к полному восстановлению [13].

Наконец, описан 26-летний пациент с миокардитом, развившимся через 2 мес. после острой инфекции, при ЭМБ получена картина вируснегативного лимфоцитарного миокардита, что позволило назначить ИСТ стероидами и азатиоприном; через 3 мес. сократимость ЛЖ нормализовалась [8]. Следует отметить, что внимание акцентируется большинством авторов на прямом вирусном поражении миокарда; ни в одной из публикаций не исследовались аутоиммунные механизмы постковидного миокардита и их роль в хронизации болезни.

Блокада ЛНПГ у нашего пациента могла рассматриваться в рамках миокардита, но могла маскировать ишемические изменения и быть их следствием, что потребовало проведения коронарографии. При этом не только был выявлен гемодинамически значимый протяженный стеноз ПМЖА, но и его устранение (баллонная ангиопластика и стентирование) привело к регрессу блокады ЛНПГ в первые сутки после процедуры. Ранее в течение месяца наблюдения за пациентом и пребывания его в ФТК блокада ЛНПГ регистрировалась на ЭКГ постоянно, эпизодов спонтанной "разблокировки" отмечено не было, в т.ч. на фоне нормальной ЧСС. Это свидетельствует о том, что ишемия в бассейне ПМЖА играла существенную роль в развитии блокады.

Изменения, которые проявились на ЭКГ после регресса блокады ЛНПГ (глубокие "коронарные" зубцы Т в грудных отведениях с небольшим подъемом сегмента ST) в сочетании с гемодинамически значимым стенозом ПМЖА и нарушениями локальной сократимости в той же зоне по данным ЭхоКГ, сделали весьма вероятным перенесенный ИМ. Из факторов риска, которые могли привести к столь раннему развитию атеросклероза, у пациента имелись только курение и начальное ожирение. Возможности подтвердить наличие постинфарктного рубцового поражения с помощью визуализирующих методик (в первую очередь магнитно-резонансной томографии) на тот момент не было, и диагноз ишемическая болезнь сердца рассматривался как один из основных.

Проведенная одновременно биопсия миокарда подтвердила и наличие активного лимфоцитарного миокардита, что позволило начать его базисную терапию: к моменту исследования от начала заболевания прошло уже ~2 мес., оснований ожидать спонтанного разрешения не было. Случаи сочетания миокардита и классического ИМ с поражением коронарных артерий были известны нам и ранее [1], хотя у молодых пациентов всегда возникает вопрос о природе этого поражения. В литературе

встречаются интересные аутопсийные наблюдения случаев фатального ИМ, в которых показано наличие воспалительных лимфомакрофагальных инфильтратов в атеросклеротических бляшках КА в сочетании с признаками лимфоцитарного миокардита [14]. Авторы считают, что именно миокардит привел к дестабилизации бляшек и развитию острого ИМ.

Прижизненное морфологическое исследование крупных КА не проводится, однако есть данные о развитии индуцированного SARS-CoV-2 эндотелиита мелких (интрамиокардиальных) КА [1, 15], что заставляет предполагать аналогичные изменения в более крупных ветвях. Способность инфекции SARS-CoV-2 индуцировать системные васкулиты у взрослых (например, ANCA-ассоциированные) не вызывает сомнений [16]. Вместе с тем, развитие острого коронарного синдрома у больных с COVID-19 может быть обусловлено целым спектром механизмов — увеличение активности макрофагов в атеросклеротической бляшке с усилением атерогенеза, повреждением покрышки бляшки и последующим тромбозом [17]. Нельзя также исключать прогрессирование атеросклеротического поражения КА на фоне недостаточной (поначалу) дозы аторвастатина у описанного пациента. Дифференциальная диагностика этих механизмов может представлять существенные трудности.

Полный регресс структурно-функциональных изменений сердца у нашего больного (за исключением преходящей блокады ЛНПГ, возникновение которой только при максимальной нагрузке подтверждает успех лечения) и отсутствие признаков рубцового поражения миокарда по данным МСКТ сердца позволяют отвергнуть диагноз ИМ и говорить об изолированном инфарктоподобном варианте постковидного миокардита. Однако вопрос о роли воспаления в развитии и прогрессировании стеноизирующего поражения КА остается открытым, ответ на него может дать лишь длительное наблюдение за больным с оценкой эффективности комплексной терапии.

Заключение

Представлено описание молодого пациента (мужчины 35 лет с начальным ожирением и умеренным курением в анамнезе, без дополнительных факторов риска атеросклероза), у которого вслед за нетяжелой COVID-19 развились стойкая дисфункция ЛЖ с падением ФВ до 33% и блокада ЛНПГ. Проводился дифференциальный диагноз между постковидным инфарктоподобным миокардитом, ИМ и их сочетанием. Использование оптимального комплекса лабораторных и инструментальных методик (включая определение уровня антикардиальных антител в крови, коронарографию, ЭМБ и МСКТ сердца с отсроченным контрастированием) позволило диагностировать миокардит в сочетании с гемодинамически значимым стенозом ПМЖА. Комплексное лечение, включавшее базисную терапию миокардита, терапию сердечной недостаточности и стентирование КА, привело к полной нормализации самочувствия, ЭКГ и структурно-функциональных параметров сердца. Обсуждаются вопросы дифференциальной диагностики постковидного поражения сердца, возможность развития коронариита в сочетании с миокардитом, роль воспаления в развитии и прогрессировании поражения КА.

Прогноз для пациента вполне благоприятный при условии соблюдения всех рекомендаций, хотя вероятность обострения миокардита существует, несмотря на базисную ИСТ. Необходим контроль ЭКГ, ЭхоКГ и состояния КА в динамике.

Информированное согласие пациента получено в письменном виде 05.01.2024.

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

Литература/References

1. Blagova OV, Kogan EA. Myocarditis during the SARS-CoV-2 pandemic. M.: Prakticheskaya medicina, 2023. p. 197. (In Russ.) Благова О. В., Коган Е. А. Миокардит в период пандемии SARS-CoV-2. Москва, 2023, Практическая медицина, 197 с. ISBN: 978-5-98811-727-8.
2. Mitrofanova LB, Makarov IA, Runov AL, et al. Clinical, morphological and molecular biological examination of the myocardium in COVID-19 patients. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(7):4810. (In Russ.) Митрофанова Л. Б., Макаров И. А., Рунов А. Л. и др. Клинико-морфологическое и молекулярно-биологическое исследование миокарда у пациентов с COVID-19. Российский кардиологический журнал. 2022;27(7):4810. doi:10.15829/1560-4071-2022-4810.
3. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, et al.; WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. Lancet Infect Dis. 2022;22(4):e102-7. doi:10.1016/S1473-3099(21)00703-9.
4. Arutyunov GP, Paleev FN, Moiseeva OM, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Myocarditis in adults. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(11):4790. (In Russ.) Арутюнов Г. П., Палеев Ф. Н., Моисеева О. М. и др. Миокардиты у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(11):4790. doi:10.15829/1560-4071-2021-4790.
5. Raghupathy R, Khalid U, Thodeti S, et al. Prevalence of right and left ventricular dysfunction among patients with post-covid inflammatory heart disease. J Am Coll Cardiol. 2022;79(9):2066. doi:10.1016/S0735-1097(22)03057-1.
6. Pietsch H, Escher F, Aleshcheva G, et al. Proof of SARS-CoV-2 genomes in endomyocardial biopsy with latency after acute infection. Int J Infect Dis. 2021;102:70-2. doi:10.1016/j.ijid.2020.10.012.

7. Raman B, Bluemke DA, Lüscher TF, Neubauer S. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus. Eur Heart J. 2022;43(11):1157-72. doi:10.1093/eurheartj/ehac031.
8. Bohné M, Bohnen S, Willems S, et al. Acute Lymphocytic Myocarditis in a Young Male Post-COVID-19. Case Rep Cardiol. 2023;2023:7646962. doi:10.1155/2023/7646962.
9. Ovsyannikov DYu, Novikova YuYu, Abramov DS, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with new coronavirus infection (COVID-19): clinical and morphological comparisons. Pediatria n.a. G. N. Speransky. 2020;99(6):119-26. (In Russ.) Овсянников Д. Ю., Новикова Ю. Ю., Абрамов Д. С. и др. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): клинико-морфологические сопоставления. Педиатрия им. Г. Н. Сперанского. 2020;99(6):119-26. doi:10.24110/0031-403X-2020-99-6-119-126.
10. Kabeerdoss J, Pilania RK, Karkhele R, et al. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. Rheumatol Int. 2021;41(1):19-32. doi:10.1007/s00296-020-04749-4.
11. Voronina NV, Davidovich IM, Bulkina VYu, et al. The in-patient treatment validity and medical care organization for patients with paranoid schizophrenia who voluntarily sought for psychiatric help. Far Eastern medical J. 2023;(3):108-12. (In Russ.) Воронина Н. В., Давидович И. М., Булкина В. Ю. и др. Болезнь Кавасаки, ассоциированная с малосимптомным течением COVID-19 на этапе выздоровления, у молодого мужчины. Дальневосточный медицинский журнал 2023;(3):108-12. doi:10.35177/1994-5191-2022-3-18.
12. Zuin M, Rigatelli G, Battisti V, et al. Increased risk of acute myocardial infarction after COVID-19 recovery: A systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol. 2023;372:138-43. doi:10.1016/j.ijcard.2022.12.032.
13. Ishikura H, Maruyama J, Hoshino K, et al. Coronavirus disease (COVID-19) associated delayed-onset fulminant myocarditis in patient with a history of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. J Infect Chemother. 2021;27(12):1760-4. doi:10.1016/j.jiac.2021.08.007.
14. Woudstra L, Biesbroek PS, Emmens RW, et al. Lymphocytic myocarditis occurs with myocardial infarction and coincides with increased inflammation, hemorrhage and instability in coronary artery atherosclerotic plaques. Int J Cardiol. 2017;232:53-62. doi:10.1016/j.ijcard.2017.01.052.
15. Valiton V, Bendjelid K, Pache JC, et al. Coronavirus disease 2019-associated coronary endotheliitis and thrombotic microangiopathy causing cardiogenic shock: a case report. Eur Heart J Case Rep. 2022;6(2):ytac061. doi:10.1093/ehjcr/ytac061.
16. Morris D, Patel K, Rahimi O, et al. ANCA vasculitis: A manifestation of Post-Covid-19 Syndrome. Respir Med Case Rep. 2021;34:101549. doi:10.1016/j.rmcr.2021.101549.
17. Chashchin MG, Gorshkov AYu, Drapkina OM. Acute coronary syndrome in COVID-19 patients. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(5):2806. (In Russ.) Чащин М. Г., Горшков А. Ю., Драпкина О. М. Острый коронарный синдром у пациентов с COVID-19. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):2806. doi:10.15829/1728-8800-2021-2806.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(3):3928.
doi: 10.15829/1728-8800-2024-3928
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

Роль эпикардиальной жировой ткани в патогенезе хронического воспаления при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

Джиоева О. Н.[1], Тимофеев Ю. С.[1], Метельская В. А.[1,2], Богданова А. А.[1,3], Веденикин Т. Ю.[4], Драпкина О. М.[1]

[1]ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; [2]ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава России. Москва; [3]ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России" (Сеченовский Университет). Москва; [4]ГБУЗ города Москвы "Городская клиническая больница им. В. В. Вересаева ДЗМ". Москва, Россия

Согласно последним статистическим данным Всемирной организации здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из ведущих причин высокой смертности во всем мире. В то время как ожирение является основным и постоянным фактором риска ССЗ, причина данного состояния — патологическая молекулярная связь между периферическими жировыми депо и сердцем — остается недостаточно изученной. Цель настоящего обзора — знакомство читателя с метаболической активностью эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ), последствиями избыточного накопления эпикардиального жира и развитием сердечной недостаточности (СН).

ЭЖТ — это висцеральная жировая ткань, которая находится в непосредственном контакте с миокардом и коронарными сосудами и может оказывать влияние на сердечную функцию как посредством механического воздействия, так и за счет более тонких паракринных молекулярных механизмов. СН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) тесно связана с ожирением и особенностями в распределении жировых депо. Избыточное количество ЭЖТ ассоциировано с аномальной гемодинамикой при СНсФВ, с возможностью прямого механического воздействия на сердце, вызывающего эффект, подобный констрикции, и локальные эффекты ремоделирования миокарда в результате секреции медиаторов воспаления. Однако у пациентов с избытком ЭЖТ, как правило, больше и подкожной жировой ткани, что затрудняет определение причинно-следственной связи между эпикардиальным жиром и симптомокомплексом СНсФВ. В настоящем обзоре приведены данные о том, что избыток ЭЖТ является важной частью патогенеза СНсФВ.

Ключевые слова: сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, жировая ткань, эпикардиальная жировая ткань, адипокины, адипонектин, оментин-1, резистин, васпин, лептин, интерлейкин.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации "Эффективность низкочастотной чрескожной электростимуляции блуждающего нерва в снижении веса и улучшении качества жизни у пациентов с ожирением" № 122031500407-5 (2022-2024гг).

Поступила 24/01-2024
Рецензия получена 20/02-2024
Принята к публикации 26/02-2024

CC BY 4.0

Для цитирования: Джиоева О. Н., Тимофеев Ю. С., Метельская В. А., Богданова А. А., Веденикин Т. Ю., Драпкина О. М. Роль эпикардиальной жировой ткани в патогенезе хронического воспаления при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(3):3928. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3928. EDN DGYKKN

Role of epicardial adipose tissue in the pathogenesis of chronic inflammation in heart failure with preserved ejection fraction

Dzhioeva O. N.[1], Timofeev Yu. S.[1], Metelskaya V. A.[1,2], Bogdanova A. A.[1,3], Vedenikin T. Yu.[4], Drapkina O. M.[1]

[1]National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; [2]Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Moscow; [3]I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow; [4]V. V. Veresaev City Clinical Hospital. Moscow, Russia

According to the recent World Health Organization statistics, cardiovascular disease (CVD) is one of the leading causes of high mortality worldwide. While obesity is a major and persistent risk factor for CVD, the cause of this condition, the pathological molecular connection between peripheral fat depots and the heart, remains poorly understood. The aim of this review is to introduce the reader to the

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

[Джиоева О. Н. — д.м.н., в.н.с. фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-5384-3795, Тимофеев Ю. С.* — к.м.н., с.н.с., руководитель лаборатории изучения биохимических маркеров риска ХНИЗ, ORCID: 0000-0001-9305-6713, Метельская В. А. — д.б.н., профессор, г.н.с. лаборатории изучения биохимических маркеров риска ХНИЗ; профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом лабораторной иммунохимии РМАНПО, ORCID: 0000-0001-8665-9129, Богданова А. А. — к.м.н., зам. главного врача по амбулаторно-клинической помощи; доцент кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0002-7034-8382, Веденикин Т. Ю. — зав. отделением анестезиологии-реанимации № 03 для лечения больных кардиологического профиля, ORCID: 0000-0001-5321-676X, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

metabolic activity of epicardial adipose tissue (EAT), the consequences of excessive epicardial fat accumulation and the development of heart failure (HF).

EAT is visceral adipose tissue that is in direct contact with the myocardium and coronary vessels and can influence cardiac function through both mechanical effects and more subtle paracrine molecular mechanisms. HF with preserved ejection fraction (HFpEF) is closely associated with obesity and patterns in fat distribution. Excessive amounts of EAT are associated with abnormal hemodynamics in HFpEF, with the potential for direct mechanical effects on the heart causing a constriction-like effect and local myocardial remodeling effects resulting from the secretion of inflammatory mediators. However, patients with excess EAT tend to have more subcutaneous adipose tissue, making it difficult to determine a cause-and-effect relationship between epicardial fat and HFpEF. This review provides evidence that excess EAT is an important part of HFpEF pathogenesis.

Keywords: heart failure with preserved ejection fraction, adipose tissue, epicardial adipose tissue, adipokines, adiponectin, omentin-1, resistin, vaspin, leptin, interleukin.

Relationships and Activities. The work was carried out within the state task of the Ministry of Health of Russia "Effectiveness of low-frequency transcutaneous vagus nerve stimulation in reducing weight and improving the quality of life in obese patients" № 122031500407-5 (2022-2024).

Dzhioeva O. N. ORCID: 0000-0002-5384-3795, Timofeev Yu. S.* ORCID: 0000-0001-9305-6713, Metelskaya V. A. ORCID: 0000-0001-8665-9129, Bogdanova A. A. ORCID: 0000-0002-7034-8382, Vedenikin T. Yu. ORCID: 0000-0001-5321-676X, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
YTimofeev@gnicpm.ru

Received: 24/01-2024
Revision Received: 20/02-2024
Accepted: 26/02-2024

For citation: Dzhioeva O. N., Timofeev Yu. S., Metelskaya V. A., Bogdanova A. A., Vedenikin T. Yu., Drapkina O. M. Role of epicardial adipose tissue in the pathogenesis of chronic inflammation in heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(3):3928. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3928. EDN DGYKKN

АФК — активные формы кислорода, ВЖТ — висцеральная жировая ткань, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ЖТ — жировая ткань, ИЛ — интерлейкин, ЛЖ — левый желудочек, мтДНК — митохондриальная ДНК, ПЖ — правый желудочек, ПЖТ — подкожная жировая ткань, РНК — рибонуклеиновая кислота, СН — сердечная недостаточность, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФНО — фактор некроза опухоли, ФП — фибрилляция предсердий, ЭЖТ — эпикардиальная ЖТ, NF-κB — нуклеарный фактор каппа B, NLRP3 — инфламмасома семейства NLR, содержащая пириновый домен 3.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Ожирение является ключевым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, при этом патогенез связи между жировой тканью (ЖТ) и сердцем остается недостаточно изученным.
- ЖТ продуцирует и секретирует в кровоток биологически активные соединения, которые оказывают влияние в т.ч. на сердечно-сосудистую систему.
- Эпикардиальная ЖТ (ЭЖТ) — это висцеральная ЖТ, которая находится в непосредственном контакте с миокардом и оказывает комплексное биологическое воздействие на сердце.

Что добавляют результаты исследования?

- ЭЖТ — метаболически активная ткань, биохимические продукты которой поступают в миокард и вызывают его структурную и функциональную перестройку, что способствует развитию сердечной недостаточности (СН).
- Толщина ЭЖТ ⩾5 мм по данным трансторакальной эхокардиографии у пациента с СН с сохраненной фракцией выброса является маркером неблагоприятного течения заболевания.
- Избыточное накопление ЭЖТ способствует дисбалансу секреции адипокинов и гиперсекреции активина А, провоспалительных цитоинов и активации инфламасом NLRP3, способствуя развитию хронического воспаления, инсулинорезистентности, фиброза и других патогенетических факторов СН.

Key messages

What is already known about the subject?

- Obesity is a key risk factor for cardiovascular disease, but the pathogenesis of the relationship between adipose tissue (AT) and the heart remains poorly understood.
- AT produces and secretes biologically active compounds into the bloodstream, which also affect the cardiovascular system.
- Epicardial AT (EAT) is visceral AT that is in direct contact with the myocardium and has complex biological effects on the heart.

What might this study add?

- EAT is a metabolically active tissue, the biochemical products of which enter the myocardium and cause its structural and functional change, which contributes to heart failure (HF) development.
- EAT thickness ⩾5 mm according to transthoracic echocardiography in a patient with HF with preserved ejection fraction is a marker of an unfavorable disease course.
- Excessive accumulation of EAT contributes to an imbalance in the secretion of adipokines and hypersecretion of activin A, pro-inflammatory cytoins and activation of the NLRP3 inflamasome, contributing to chronic inflammation, insulin resistance, fibrosis and other pathogenetic factors of HF.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в настоящее время остаются ведущей причиной смерти в мире, включая Россию. Ожирение и сахарный диабет 2 типа являются одними из самых распространенных факторов риска осложнений ССЗ [1]. Распространенность этих факторов риска неуклонно растет во всем мире, в т.ч. в связи со значительным снижением двигательной активности населения. По данным исследования ЭССЕ-РФ-3 (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации. Третье обследование), треть взрослой российской популяции имеет ожирение, а среди лиц с ожирением в половине случаев наблюдается абдоминальное ожирение [1]. Такая острота проблемы требует разработки и принятия стратегии по контролю ожирения на национальном уровне. Эти статистические данные соответствуют ожидаемому увеличению числа связанных с ожирением ССЗ, включая сердечную недостаточность (СН). Именно из-за растущей во всем мире распространенности ожирения наиболее распространенным фенотипом становится СН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) [2-4]. С момента первого описания СНсФВ было убедительно показано, что патофизиология повышения давления наполнения левого желудочка (ЛЖ) непосредственно обусловлена избыточным количеством жировой ткани (ЖТ) [3]. Примечательно, что ожирение является основной причиной растущей распространенности СНсФВ у молодых людей [5]. Хотя системное (или общее) ожирение играет важную роль в патогенезе СНсФВ, появляются убедительные данные, которые позволяют признать потенциальную "главную" роль эпикардиальной ЖТ (ЭЖТ) в прогрессировании заболевания [6-8].

ЖТ — это не инертная липидная масса, а клеточно-гетерогенная и метаболически активная ткань, функционирующая как эндокринный и паракринный орган [9]. Продукты секреции ЖТ — биологически активные соединения, как провоспалительные, так и противовоспалительные, например, адипокины, цитокины и другие биомолекулы, такие как микрорибонуклеиновая кислота (микроРНК), которые потенциально могут воздействовать на миокард. Крупнейшим депо ЖТ является брюшная полость, где у человека располагаются самые обширные отложения висцеральной ЖТ (ВЖТ). Избыток именно ВЖТ представляет большую угрозу для состояния сердечно-сосудистой системы. Париетальная (более принята подкожная) ЖТ (ПЖТ) находится непосредственно под кожей и неравномерно распределена на разных участках поверхности тела. Есть некоторые доказательства того, что ПЖТ не влияет на миокардиальную функцию так сильно, как ВЖТ, поэтому у пациентов с факторами риска ССЗ принципиально оценивать именно наличие избытка ЭЖТ, как "представителя" ВЖТ [10, 11].

ЭЖТ — это метаболически активная ткань, расположенная непосредственно на поверхности миокарда под висцеральным листком перикарда. Биологическая активность ЭЖТ в нормальных и патологических условиях представлена на рисунке 1.

Благодаря своему тесному анатомическому взаимодействию со стенкой сердца и отсутствию фасциального разделения между нижележащим миокардом и эпикардиальным жиром, локально секретируемые адипокины непосредственно проникают в миокард и вызывают его структурную перестройку: ремоделирование [12]. Располагаясь непосредственно на поверхности миокарда, ЭЖТ способствует увеличению общего размера сердца при растяжении перикарда, что приводит к относительному ограничению подвижности перикарда, схожей по механизму с констриктивной патофизиологией [13]. Перикард обычно оказывает локальное сжимающее действие, которое помогает синхронизировать преднагрузку на ЛЖ и правый желудочек (ПЖ), чтобы поддерживать постоянный ударный объем в условиях изменения венозного возврата. Как и в любой камере сердца, перикард имеет свое собственное криволинейное соотношение давления и объема с начальной плоской частью, за которой следует экспоненциальное увеличение при растяжении до пика соотношения давления и объема [13, 14]. У пациентов с увеличенным объемом ЭЖТ перикардиальная сумка растягивается до максимума, и наблюдается разобщение диастолического взаимодействия желудочков. Это оказывает локальное констриктивное воздействие на миокард, что приводит к более высокому давлению наполнения как ПЖ, так и ЛЖ.

Целью настоящего обзора является знакомство читателя с метаболической активностью ЭЖТ, последствиями избыточного накопления эпикардиального жира и развитием СН. Понимание патофизиологии СНсФВ и роль воспаления диктуют необходимость рутинной оценки ЭЖТ в рамках доступных визуализирующих методов, таких, как эхокардиография.

Методологические подходы

Поиск литературных источников проведен по заголовкам, содержанию аннотаций, ключевым словам в системах индексирования научных публикаций E-library, PubMed, Google Scholar, Web of Science. Поисковыми запросами были ключевые слова и выражения: сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, жировая ткань, эпикардиальная жировая ткань, адипокины, адипонектин, оментин-1, резистин, васпин, лептин, цитокины, интерлейкин, макрофаги (heart failure with preserved ejection fraction, adipose tissue, epicardial adipose tissue, adipokines, adiponectin, omentin-1, resistin, vaspin, leptin, cytokines, interleukin, macrophages). Глубина поиска составила 15 лет, за исключением отдельных работ, представля-

ющих историческое значение. Работы, содержащие только резюме, тезисы, а также дублирующую информацию, были исключены. В обзоре представлены обобщенные и систематизированные данные 53 литературных источников.

Результаты

Количественное определение ЭЖТ

Количественная оценка ЭЖТ доступна в клинической практике. В процессе эхокардиологического исследования не только на экспертных сканерах, но и на мобильных и портативных приборах, оценить ее толщину не представляет технических сложностей (рисунок 2).

ЭЖТ находится между висцеральным листком перикарда и нижележащим миокардом. Для измерения толщины ЭЖТ оптимальной является парастернальный доступ, позиция по длинной оси [15]. Измерение лучше проводить в середине систолы желудочков, в период открытия полулунных клапанов: именно в этот период ЭЖТ представляется оптимальной для визуализации и измерения. Для измерения толщины необходимо провести перпендикуляр от висцерального листка перикарда к свободной стенке ПЖ. Толщина ЭЖТ ⩾5 мм будет считаться как превышающая пороговое (нормальное) значение [16]. Увеличение толщины ЭЖТ >5 мм может привести к растяжению перикарда с результирующим сжимающим контактным действием на сердце, независимым от толщины миокарда и свойств перикарда, при этом важно отметить увеличение ЭЖТ происходит локально, а не по всей поверхности миокарда. Это сжимающее усилие увеличивает давление заклинивания в капиллярах легочной артерии (давление в левом предсердии) для любого конечного диастолического объема ЛЖ и связано с более высоким давлением в правом предсердии [17]. Функционально это приводит к разобщению камер сердца и повышению соотношения давления в правом предсердии/левом предсердии в покое и при физической нагрузке, что ухудшает наполнение ЛЖ и сердечный выброс во время физической нагрузки [17]. Обнаружена корреляция количества эпикардиального жира с пиковым потреблением кислорода и гемодинамическими нарушениями при СНсФВ [18]. Эпикардиальный жир также ассоциирован с развитием фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов с СНсФВ, с биологической вероятностью причинно-следственной связи через лежащее в основе повреждение миокарда, воспаление и ремоделирование предсердий и желудочков [19]. Исследование, в котором прицельно изучалась гемодинамика при физической нагрузке у пациентов с СНсФВ с ожирением, продемонстрировало ухудшение давления наполнения обоих желудочков в состоянии покоя и при физической нагрузке, развитие легочной гипертензии и гемодинамических признаков констрикции наряду со снижением физической работоспособности [19]. Некоторые исследования продемонстрировали независимую взаимосвязь между висцеральным ожирением и возникновением СН даже после поправки на общий индекс массы тела, распределение жира и пол, что указывает на причинно-следственный характер данной связи [20]. Ожирение у лиц без хронических заболеваний также связано с субклиническими изменениями продольной деформации предсердий и желудочков, что еще больше указывает на потенциальную предрасположенность к ранней СН [21]. Эпикардиальный жир, по-видимому, связан с прогрессированием атеросклероза и возникновением СНсФВ у пациентов с ишемической болезнью сердца; это позволяет предположить, что дисфункция эндотелия и атеросклеротические изменения коронарных артерий также могут опосредовать некоторые связи между СНсФВ и эпикардиальным жиром, при этом не исключено, что это более значимый фактор развития СН, чем механистическое увеличение ЭЖТ [9, 12].

Адипокины

Как описывалось выше, для ЭЖТ характерна высокая метаболическая и секреторная активность. Адипокины являются биологически активными веществами, продукция и секреция которых характерна для ЖТ, и включают классические адипокины, такие как адипонектин, резистин, лептин и др. Иногда к адипокинам относят воспалительные цитокины, такие как интерлейкин-6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α). Адипокины играют роль в регуляции воспалительной реакции и резистентности к инсулину [22].

Адипонектин — это хорошо изученный адипокин, обладающий кардиопротективными свойствами и многофакторным действием на миокард. Он участвует в регуляторных механизмах, таких как передача сигналов посредством рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом-гамма, и индуцирует путь аденозинмонофосфат-активируемой киназы (так называемый AMPK-путь). Посредством этих механизмов адипонектин оказывает паракринные и эндокринные эффекты, уменьшая окислительный стресс в миокарде и защищая сердце от воздействия активных форм кислорода (АФК) [22, 23]. Усиление паракринных эффектов данного адипокина может быть установлено путем введения агонистов рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом-гамма, которые продемонстрировали улучшение сердечной функции у крыс. В контексте воспалительных реакций при ожирении адипонектин рассматривается в качестве кардиопротектора, необходимого для поддержания нормальной структуры и функции миокарда, а его снижение или отсутствие в клетках приводит к неблагоприятным последствиям для сердца.

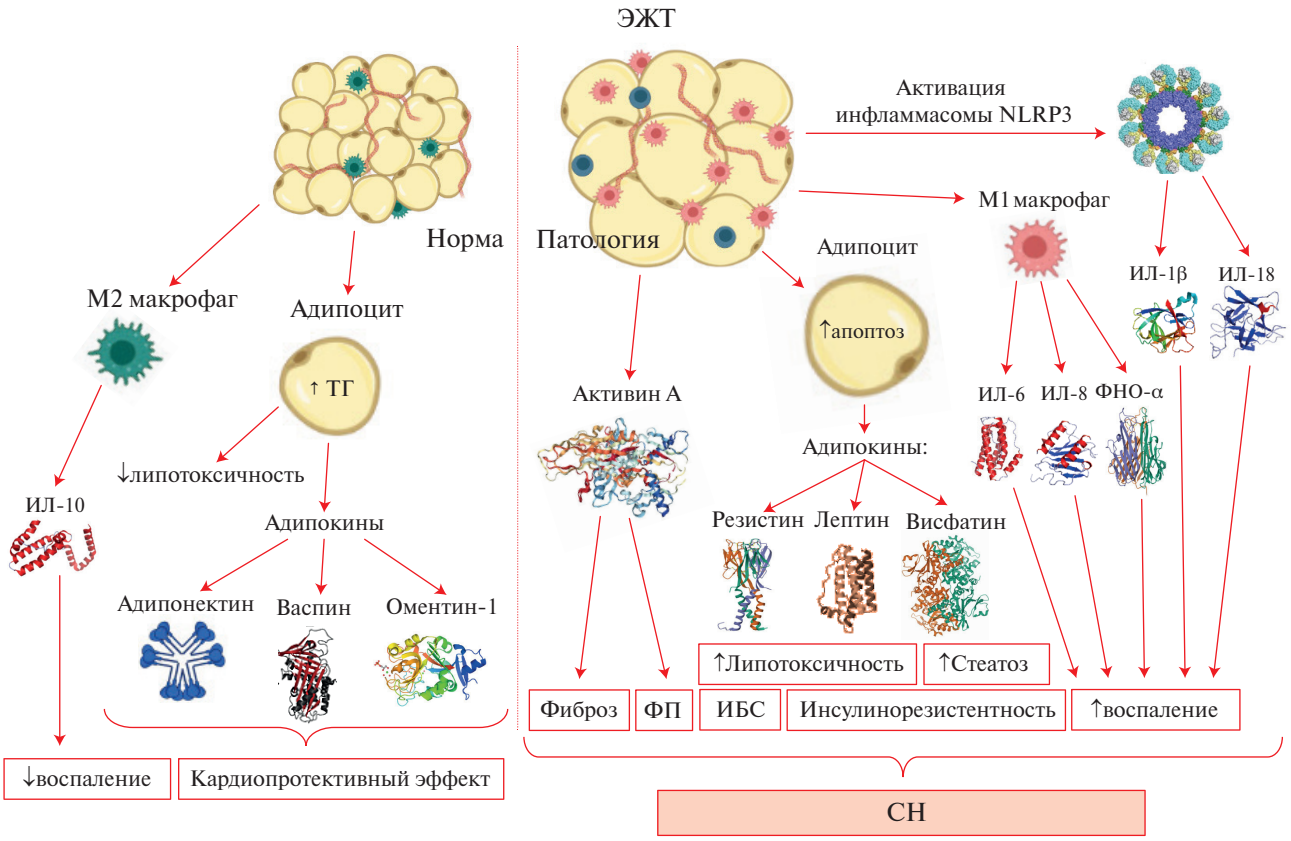


Рис. 1 Биологические и патофизиологические эффекты ЭЖТ.
Нормальная ЭЖТ содержит главным образом М2-макрофаги, секретирующие ИЛ-10, проявляющий противовоспалительную активность, а адипоциты накапливают ТГ, снижая тем самым липотоксичность и продуцируя ряд адипокинов, обладающих кардиопротективным эффектом (адипонектин, оментин-1, васпин). При ожирении и избыточном накоплении ЭЖТ гипертрофированные адипоциты продуцируют такие адипокины, как лептин, висфатин, резистин, гиперсекреция которых способствует усилению липотоксического эффекта, развитию стеатоза, инсулинорезистентности и развитию ишемической болезни сердца. Под действием активина А, продуцируемого ЭЖТ, активируются процессы фиброза и повышается частота развития ФП. Для патологической ЭЖТ характерна обильная инфильтрация М1-макрофагами, продуцирующими провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α и активация инфламмасомы NLRP3, которая также высвобождает провоспалительные цитокины ИЛ-1β и ИЛ-18, что в комплексе с другими вышеописанными факторами способствует развитию СН.
Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ — интерлейкины, ТГ — триглицериды, ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа, ФП — фибрилляция предсердий, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань.

Имеются данные о том, что у пациентов с избытком ЭЖТ может развиться резистентность к адипонектину. Baltruniene V, et al. был описан повышенный уровень адипонектина у пациентов с прогрессирующей СН, что может свидетельствовать о развитии резистентности к адипонектину, которая играет определенную роль в прогрессировании и исходе СН у пациента. Таким образом, адипонектин остается интересным адипокином для изучения, поскольку он оказывает множество биологических эффектов при ССЗ и ожирении и потенциально может быть перспективным биологическим маркером для прогнозирования развития и стадии СН и выбора вариантов лечения, а его неоднозначная динамика при СН требует дальнейших исследований с использованием современных методов клинической биохимии [23].

Другой адипокин — *оментин-1* — также обладает кардиопротективной функцией; это было показано в ряде исследований, продемонстрировавших, что снижение уровня оментина-1 вызывает сердечно-сосудистую дисфункцию [24, 25]. Изучение роли оментина-1 в отношении ФП и фиброза предсердий, которые могут привести к СН, показало, что он является антифибротическим адипокином, действующим путем ингибирования сигнальных путей трансформирующего фактора роста-β, обращая вспять эффект ФП. У пациентов с ФП концентрация оментина-1 была снижена; это может свидетельствовать о том, что уменьшение концентрации данного адипокина действительно является патологической для кардиомиоцитов [24]. У мышей, которых содержали на диете с высоким содержанием жиров и после этого вводили оментин-1, уровень провоспалительных цитокинов снижался, поляризация макрофагов была обращена вспять, и процессы воспаления были подавлены [26]. При передаче сигналов о воспалении оментин-1 ингибировал путь Akt, снижая уровень фактора транскрипции ядерного (нуклеарного) фактора каппа B (NF-κB). Снижение этого фактора NF-κB приводит к снижению

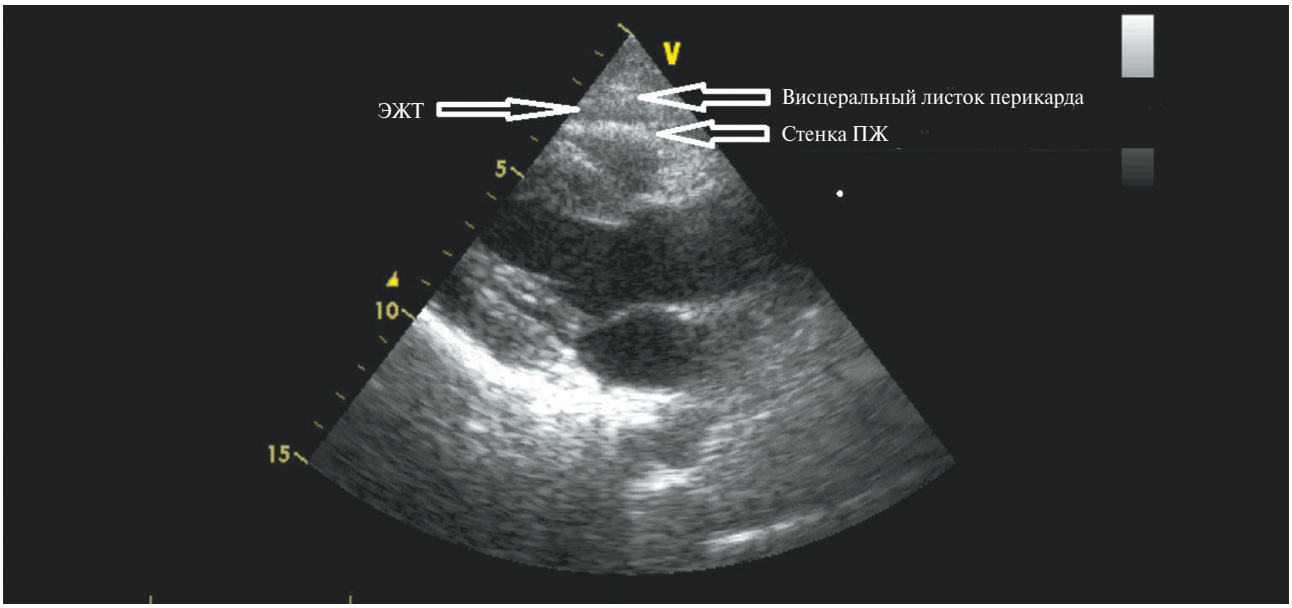


Рис. 2 Оценка ЭЖТ методом двухмерной трансторакальной ЭхоКГ.
Примечание: ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань, ПЖ — правый желудочек.

секреции ФНО-α и других провоспалительных цитокинов [27]. Таким образом, оментин-1 продемонстрировал потенциал в качестве терапевтического фактора при ССЗ для значительного уменьшения воспаления и обращения вспять патологических состояний, возвращая кардиомиоциты к здоровому состоянию и функциям.

Недавно открытым адипокином, обладающим кардиопротективными функциями, является *васпин*. Этот адипокин действует через ингибирование каскадного сигнального пути PI3K/Akt/mTOR (фосфоинозитол-3-киназа/Akt-киназа/mTOR-киназа), уменьшая апоптоз, индуцированный ФНО-α [28]. Индуцируя аутофагию, васпин ограничивает патологическую гипертрофию сердца, регулируя старение миокарда посредством ингибирования сигнального пути PI3K/Akt/mTOR. Кардиопротективные свойства васпина также были исследованы у мышей с липоатрофией (потерей способности образовывать жировую ткань), которая приводит к тяжелым ССЗ; при этом введение васпина приводило к улучшению сократимости миокарда. Имеющиеся в литературе данные о кардиопротективных свойствах васпина могут представлять потенциальный интерес с точки зрения поиска новых терапевтических и профилактических подходов при СНсФВ [29].

Далее рассмотрим адипокины, оказывающие на миокард негативное действие.

Лептин — адипокин, который участвует в регуляции обмена веществ, а развитие резистентности к лептину является патогенетическим фактором ряда заболеваний, в частности, сахарного диабета 2 типа. В центральной нервной системе лептин участвует в регуляции чувства голода; незначительное количество рецепторов к лептину также было обнаружено в сердце. Исследование, проведенное группой российских ученых, показало, что уровни лептина как в ЭЖТ, так и в периваскулярной ЖТ коррелируют с аналогичным повышением уровня ИЛ-6, что ассоциировано с увеличением ЖТ и системным воспалением у пациентов с ишемической болезнью сердца [30]. В другом исследовании различий в уровнях лептина между пациентами с СН и контрольной группой выявить не удалось [31]. В иммортализованной клеточной линии предсердных миоцитов крысы и мышиных клетках линии HL-1 их обработка экзогенным лептином способствовала пролиферации клеток и активации сигнального пути, опосредованного стресс-киназами ERK/MAPK. Вероятно, что в клетках линии HL-1 индукция этих сигнальных путей способна стимулировать скорее пролиферацию, чем гипертрофию, причем последняя является более вероятной реакцией преимущественно в постмитотических первичных кардиомиоцитах [32]. Имеются некоторые данные об экспрессии миокардиального лептина, который может оказывать аутокринное влияние на экспрессию генов в сердце. Ингибирование лептина через 5 сут. после инфаркта миокарда значительно снижало гиперэкспрессию ИЛ-1β и ИЛ-6 и улучшало фракцию сердечного выброса [33]. Таким образом, неоднозначность данных литературы диктует необходимость его дальнейшего изучения не только в эксперименте, но и на больных СНсФВ.

Резистин — адипокин, который, как ранее считалось, экспрессируется и секретируется адипоцитами, однако по последним данным, резистин в основном продуцируется макрофагами, лимфоцитами и моноцитами в ЖТ [34]. Было показано, что циркулирующие уровни резистина коррелируют с риском

развития СН. В эксперименте было продемонстрировано, что мыши, у которых резистин отсутствует, имели обратное развитие фиброза миокарда и улучшение сердечной функции на модели СН. У мышей контрольной группы улучшений не выявлено, что позволяет предположить роль резистина в стимулировании патологического ремоделирования сердца [34]. Резистин индуцирует секрецию провоспалительных цитокинов, ФНО-α и ИЛ-12 в макрофагах, которые в изобилии содержатся в ЖТ, поэтому резистин может влиять на воспаление тканей и оказывать патологическое воздействие на кардиомиоциты. Эксперименты на мышах показали, что резистин снижает инсулин-зависимое поглощение глюкозы в кардиомиоцитах [35]. В исследовании, проведенном Zhao B, et al. (2022) [36], было обнаружено, что у мышей с отключением экспрессии резистина ослаблено патологическое ремоделирование сердца в ответ на вызванную поперечным сужением аорты перегрузку давлением, включая уменьшение гипертрофии кардиомиоцитов, фиброза и застойных явлений в легких. Кардиальная гиперэкспрессия резистина усугубляла сердечную дисфункцию и фиброз миокарда. Данные об экспрессии генов в сердцах этих экспериментальных животных позволяют предположить, что резистин регулирует микроРНК miR-148b-3p и белок Gadd45a, вовлеченные в регуляцию кардиофиброза и апоптоза [36]. Таким образом, ингибирование резистина может быть терапевтически полезным воздействием, устраняющим неблагоприятные эффекты воспаления в сердце.

Биомаркеры воспаления

У здоровых людей с нормальной массой тела макрофаги в ЖТ представлены противовоспалительным фенотипом, обозначаемым М2; именно они участвуют в регуляции метаболизма и секретирует противовоспалительные цитокины. При ожирении преобладает фенотип макрофагов М1, продуцирующих широкий спектр воспалительных цитокинов, т.е. фенотип большинства макрофагов изменяется с М2 на М1. К цитокинам, в наибольшем количестве секретируемым макрофагами М1, относятся ИЛ-6, ФНО-α и ИЛ-1. Гиперэксперссия этих цитокинов привлекает больше макрофагов и других лейкоцитов к очагу воспаления, повышая концентрацию макрофагов и способствуя дополнительной выработке провоспалительных цитокинов [37].

ИЛ-6 — это цитокин, который может оказывать как провоспалительное, так и противовоспалительное действие. Действительно, его функциональные особенности определяются способом его выработки и типом ткани, в которой он продуцируется. Передача сигналов ИЛ-6, обеспечивающих провоспалительный эффект, приводит к поляризации и накоплению макрофагов М1; есть доказательства того, что адипоциты продуцируют ИЛ-6 с участием этого типа передачи сигналов [38]. Уровни ИЛ-6 и его рецептора повышены у людей, страдающих ожирением [39]. Whitham M, et al. (2019) [40] исследовали, насколько продукция цитокина в ЖТ влияет на общую концентрацию ИЛ-6 у мышей. Они обнаружили, что 40% всего ИЛ-6 было получено из ЖТ, при этом ВЖТ продуцировала больше ИЛ-6, чем ПЖТ. Таким образом, по меньшей мере 40% общего количества продуцируемого и проявляющего провоспалительные свойства ИЛ-6 происходит из ЖТ [40]. Чем более длительной является выработка ИЛ-6, тем более негативны ее последствия. Уровень ИЛ-6 значительно повышен у пациентов с терминальной стадией СН [39]. В другом исследовании на экспериментальной модели, имитировавшей СНсФВ, было показано повышение уровня ИЛ-6, что демонстрирует повреждающее действие данного цитокина на миокард. ИЛ-6 вовлечен в реализацию провоспалительного механизма, мобилизуя макрофаги М1 и стимулируя развитие хронического воспаления миокарда, что позволяет рассматривать данный фактор в качестве потенциального биомаркера для диагностики и прогнозирования сердечных заболеваний, включая застойную СН [41].

ЖТ продуцируется также *ИЛ-8*, который оказывает неблагоприятное воздействие на миокард. ВЖТ продуцирует больше ИЛ-8 по сравнению с ПЖТ, однако то, как ИЛ-8 проявляет свое влияние и как он может действовать в качестве терапевтического маркера, еще предстоит исследовать [39].

Как уже упоминалось ранее, *ФНО*-α преимущественно продуцируется макрофагами М1. Поскольку макрофаги фенотипа М1 в изобилии содержатся в ЖТ, циркулирующий и локальный ФНО-α существенно повышен у лиц с ожирением, что способствует развитию хронического воспаления и является фактором риска СН. ФНО-α также был признан потенциальным биомаркером для прогнозирования различных фенотипов СН, при этом повышение его концентрации ассоциируется с наихудшими сердечно-сосудистыми исходами [42]. Кроме того, ФНО-α обладает способностью индуцировать сборку инфламмасомы NLRP3 и модулировать ее активность [43].

Инфламмасома NLRP3 — это высокомолекулярный протеиновый комплекс, отвечающий за активацию воспалительного ответа. Инфламмасома локализуется в цитозоле и содержит паттерн-распознающие рецепторы, сигнальные молекулы, ферменты (включая каспазы) и другие компоненты семейства NLR (NOD-like receptors, NOD-подобные рецепторы) [44]. Исследования показали, что ожирение может индуцировать образование инфламмасомы NLRP3, поддерживающей воспалительную среду, часто наблюдаемую в ЖТ при ожирении. Гиперпродукция инфламмасомы NLRP3 приводит к патологическому ремоделированию сердца; было показано, что ее продукция более интенсивна в висцеральной ЖТ,

чем в подкожной [45]. Инфламмасома активирует фермент, называемый каспазой-1, который участвует в расщеплении провоспалительных цитокинов до их активного состояния, главным образом ИЛ-1β и ИЛ-18 [45]. Стимуляция рецептора ИЛ-1 с помощью ИЛ-1β индуцирует транскрипционные и трансляционные изменения в Ca^{2+}-аденозинтрифосфатазе саркоплазматического и эндоплазматического ретикулума и гиперэкспрессию индуцибельной синтазы оксида азота, увеличивая выработку оксида азота и стимулируя дополнительную секрецию цитокинов, поддерживая высокий уровень воспаления как в ЖТ, так и в сердечной мышце. Воспаление стимулирует выработку АФК и высвобождение митохондриальной (мтДНК) дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) из кардиомиоцитов, где АФК стимулирует синтез предшественников ИЛ-1β и ИЛ-18 путем паракринной и эндокринной активации передачи сигналов NF-κB, а мтДНК стимулирует сборку инфламмасомы NLRP3 [46]. Таким образом, инфламмасома NLRP3 участвует в патогенезе ряда кардиомиопатий, включая воспалительную кардиомиопатию и миокардит, которые часто приводят к СН. Следовательно, инфламмасома представляет собой привлекательную терапевтическую мишень для лечения синдромов, связанных с воспалением, включая кардиометаболические заболевания, обусловленные ожирением.

Среди сигнальных молекул активно изучается *активин А* – представитель надсемейства лигандов трансформирующего фактора роста-β, играющий важную роль в иммунных реакциях, клеточной дифференцировке, метаболических процессах, регенерации и апоптозе. У пациентов с ожирением активин А более высоко экспрессируется в ЖТ, чем у лиц без ожирения; он также усиливает регуляцию факторов, секретируемых макрофагами, содержание которых в ЖТ значительно повышено [47]. Активин А может блокировать дифференцировку преадипоцитов в зрелые адипоциты. Так, было показано, что у пациентов с морбидным ожирением повышенный уровень активина А связан с множественными ССЗ [48]. В этом исследовании также сообщалось, что активин А присутствует в секреторном профиле ЭЖТ и способствует увеличению ее толщины. Активин А, вырабатываемый ЭЖТ, может приводить к фиброзу миокарда, потенцировать развитие ФП и СНсФВ [49]. Все вышеупомянутые патофизиологические механизмы являются потенциально обратимыми путем количественного снижения ЖТ, что влечет за собой снижение экспрессии активина А и уменьшает присутствие макрофагов, как следствие снижая провоспалительную активность.

Эпигенетические факторы

Одним из направлений изучения патогенеза СНсФВ при ожирении является анализ эпигенетических факторов. В недавних исследованиях изучалась роль одноцепочечных некодирующих РНК в патогенезе СНсФВ, которые действуют путем подавления (сайленсинга) РНК посредством посттранскрипционной регуляции экспрессии генов [50, 51]. Связываясь с комплементарными последовательностями РНК в кодирующих или длинных некодирующих РНК, микроРНК могут подавлять трансляцию и/или дестабилизировать данные молекулы и способствовать деградации РНК-мишеней [49]. Изменения уровней микроРНК в адипоцитах могут быть связаны с процессами, происходящими в миокарде, посредством инициирования патологической гипертрофии и, в конечном счете, способствуют формированию кардиопатогенного протеома. МикроРНК, в частности miR-223-3p, способствует патофизиологическому ремоделированию сердца, стимулируя провоспалительное состояние макрофагов [52]. Другая микроРНК, miR-130b-3p, в адипоцитах оказывает проапоптотическое действие на кардиомиоциты, приводя к ишемии/реперфузионному повреждению миокарда и, в конечном итоге, к развитию СН. Предполагается, что проапоптотическое действие miR-130b-3p обусловлено индукцией АФК и повреждением ДНК, что в итоге запускает процессы апоптоза. Ингибирование miR-103b-3p ее антагонистом предотвращает патологические изменения в миокарде, что делает miR-130b-3p потенциально интересной терапевтической мишенью [50, 53].

Заключение

Таким образом, в литературе представлено множество свидетельств, подтверждающих потенциальную независимую роль эпикардиального жира в патогенезе СНсФВ. Наличие эпикардиального жира толщиной ⩾5 мм по данным трансторакальной ЭхоКГ у пациента с СНсФВ является маркером, связанным с ухудшением гемодинамики при физической нагрузке, разобщением предсердий, неудовлетворительной переносимостью физической нагрузки и неблагоприятным прогнозом. Толщина ЭЖТ является важным клиническим показателем для рутинного выявления при ультразвуковом исследовании.

Несмотря на большое количество литературы, позволяющей предположить сильную связь между избыточным отложением висцерального жира и ожирением, сохраняется трудность в установлении причинно-следственной связи, учитывая сильные ассоциации между эпикардиальным жиром, висцеральным жиром и общим количеством жира в организме. Иными словами, остается неясным, является ли наличие ЭЖТ просто маркером генерализованного воспаления, связанного с ожирением, которое приводит к развитию СНсФВ, или же избыток ЭЖТ сам по себе непосредственно способствует патогенезу СНсФВ, независимо от наличия висцерального и системного ожирения. Важно отметить, что разви-

тие СН при ожирении связано не только с хроническим вялотекущим воспалением, но и с изменением метаболизма углеводов и жиров в инсулинзависимых тканях, что требует отдельного рассмотрения.

Исследование биохимических маркеров, таких как адипокины, провоспалительные цитокины и другие биологически активные соединения, продуцируемые ЭЖТ, позволит не только проследить патогенетическую связь между ожирением и СН на молекулярном уровне, но и выявить потенциал их клинического применения в качестве биомаркеров прогнозирования исходов СНсФВ.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации "Эффективность низкочастотной чрескожной электростимуляции блуждающего нерва в снижении веса и улучшении качества жизни у пациентов с ожирением" № 122031500407-5 (2022-2024гг).

Литература/References

1. The team of authors. Obesity in the Russian population during the COVID-19 pandemic and associated factors. Data from the ESSE- RF3 study. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(8S):3793. (In Russ.) Коллектив авторов. Ожирение в российской популяции в период пандемии COVID-19 и факторы, с ним ассоциированные. Данные исследования ЭССЕ-РФ3. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(8S):3793. doi:10.15829/1728-8800-2023-3793.
2. Obokata M, Reddy YNV, Pislaru SV, et al. Evidence supporting the existence of a distinct obese phenotype of heart failure with preserved ejection fraction. Circulation. 2017;136:6-19. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026807.
3. Reddy YNV, Lewis GD, Shah SJ, et al. Characterization of the obese phenotype of heart failure with preserved ejection fraction: a RELAX trial ancillary study. Mayo Clin Proc. 2019;94:1199-209. doi:10.1016/j.mayocp.2018.11.037.
4. Ageev FT, Ovchinnikov AG. Heart Failure With Low and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction — are These Two Different Independent Diseases or One Disease, but at Different Stages of its Progression? How Does This Affect the Choice of Therapy and Its Effectiveness? Kardiologiia. 2023;63(10):4-8. (In Russ.) Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Сердечная недостаточность с низкой и с сохраненной фракцией выброса левого желудочка — это два разных самостоятельных заболевания или одно заболевание, но на разных этапах своего развития? Как это влияет на выбор терапии и ее эффективность? Кардиология. 2023;63(10):4-8. doi:10.18087/cardio.2023.10.n2553.
5. Tromp J, MacDonald MR, Tay WT, et al. Heart failure with preserved ejection fraction in the young. Circulation. 2018;138:2763-73. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034720.
6. Gorter TM, van Woerden G, Rienstra M, et al. Epicardial adipose tissue and invasive hemodynamics in heart failure with preserved ejection fraction. JACC Heart Fail. 2020;8:667-76. doi:10.1016/j.jchf.2020.06.003.
7. van Woerden G, Gorter TM, Westenbrink BD, et al. Epicardial fat in heart failure patients with mid-range and preserved ejection fraction. Eur J Heart Fail. 2018;20:1559-66. doi:10.1002/ejhf.1283.
8. van Woerden G, van Veldhuisen DJ, Manintveld OC, et al. Epicardial adipose tissue and outcome in heart failure with mid-range and preserved ejection fraction. Circ Heart Fail. 2022;15:e009238. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.009238.
9. Akoumianakis I, Antoniades C. The interplay between adipose tissue and the cardiovascular system: Is fat always bad? Cardiovasc Res. 2017;113(9):999-1008. doi:10.1093/cvr/cvx111.
10. Després JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease. Circulation 2012;126(10):1301-13. doi:10.1161/circulationaha.111.067264.
11. Romantsova TI. Adipose tissue: colors, depots and functions. Obesity and metabolism. 2021;18(3):282-301. (In Russ.) Романцова Т.И. Жировая ткань: цвета, депо и функции. Ожирение и метаболизм. 2021;18(3):282-301. doi:10.14341/omet12748.
12. van Wagoner DR. Paracrine signals modulate atrial epicardial progenitor cells and development of subepicardial adiposity and fibrosis implications for atrial fibrillation. Circ Res. 2020;126:1343-5. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.317007.
13. Pugliese NR, Paneni F, Mazzola M, et al. Impact of epicardial adipose tissue on cardiovascular haemodynamics, metabolic profile, and prognosis in heart failure. Eur J Heart Fail. 2021;23:1858-71. doi:10.1002/ejhf.2337.
14. Spadaro J, Bing OH, Gaasch WH, Weintraub RM. Pericardial modulation of right and left ventricular diastolic interaction. Circ Res. 1981;48:233-8. doi:10.1161/01.res.48.2.233.
15. Drapkina OM, Angarsky RK, Rogozhkina EA et al. Ultrasound-assisted assessment of visceral and subcutaneous adipose tissue thickness. Methodological guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(3):3552. (In Russ.) Драпкина О.М., Ангарский Р.К., Рогожкина Е.А. и др. Ультразвук-ассистированная оценка толщины висцеральной и подкожной жировой ткани. Методические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(3):3552. doi:10.15829/1728-8800-2023-3552.
16. Dzhioeva ON, Maksimova OA, Rogozhkina EA, Drapkina OM. Aspects of transthoracic echocardiography protocol in obese patients. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(12):5243. (In Russ.) Джиоева О.Н., Максимова О.А., Рогожкина Е.А., Драпкина О.М. Особенности протокола трансторакального эхокардиографического исследования у пациентов с ожирением. Российский кардиологический журнал. 2022;27(12):5243. doi:10.15829/1560-4071-2022-5243.
17. Reddy YNV, Obokata M, Wiley B, et al. The haemodynamic basis of lung congestion during exercise in heart failure with preserved ejection fraction. Eur Heart J. 2019;40:3721-30. doi:10.1093/eurheartj/ehz713.
18. Koepp KE, Obokata M, Reddy YNV, Olson TP, Borlaug BA. Hemodynamic and Functional Impact of Epicardial Adipose Tissue in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. JACC Heart Fail. 2020;8(8):657-66. doi:10.1016/j.jchf.2020.04.016.
19. Pugliese NR, Mazzola M, Madonna R, et al. Exercise-induced pulmonary hypertension in HFpEF and HFrEF: different pathophysiologic mechanism behind similar functional impairment. Vascul Pharmacol. 2022;144:106978. doi:10.1016/j.vph.2022.106978.
20. Kenchaiah S, Ding J, Carr JJ, et al. Pericardial fat and the risk of heart failure. J Am Coll Cardiol. 2021;77:2638-52. doi:10.1016/j.jacc.2021.04.003.
21. Rogozhkina EA, Dzhioeva ON, Angarsky RK, et al. Comparative assessment of echocardiographic parameters in persons without diagnosed chronic non-communicable diseases depending on body mass index. The Siberian Journal of Clinical and Experimental

Medicine. 2023;38(3):153-62. (In Russ.) Рогожкина Е. А., Джиоева О. Н., Ангарский Р. К. и др. Сравнительная оценка эхокардиографических показателей у лиц без диагностированных хронических неинфекционных заболеваний в зависимости от индекса массы тела. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2023;38(3):153-62. doi:10.29001/2073-8552-2023-39-3-153-162.
22. Antonopoulos AS, Margaritis M, Verheule S, et al. Mutual regulation of epicardial adipose tissue and myocardial redox state by PPAR-γ/adiponectin signalling. Circ Res. 2016;118(5):842-55. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.307856.
23. Baltruniene V, Bironaitė D, Kazukauskiene I, et al. The role of serum adiponectin for outcome prediction in patients with dilated cardiomyopathy and advanced heart failure. Biomed Res Int. 2017;2017:3818292. doi:10.1155/2017/3818292.
24. Chen Y, Liu F, Han F, et al. Omentin-1 is associated with atrial fibrillation in patients with cardiac valve disease. BMC Cardiovasc Disord. 2020;20(1):214. doi:10.1186/s12872-020-01478-1.
25. Zhao A, Xiao H, Zhu Y, et al. Omentin-1: a newly discovered warrior against metabolic related diseases. Expert Opin Ther Targets. 2022;26(3):275-89. doi:10.1080/14728222.2022.2037556.
26. Zhou H, Zhang Z, Qian G, et al. Omentin-1 attenuates adipose tissue inflammation via restoration of TXNIP/NLRP3 signaling in high-fat diet-induced obese mice. Fundam Clin Pharmacol. 2020;34(6):721-35. doi:10.1111/fcp.12575.
27. Xu F, Li FX, Lin X, et al. Adipose tissue-derived omentin-1 attenuates arterial calcification via AMPK/Akt signaling pathway. Aging (Albany NY). 2019;11(20):8760-76. doi:10.18632/aging.102251.
28. Ke X, Hao Y, Li B, et al. Vaspin prevents tumor necrosis factor-α-induced apoptosis in cardiomyocytes by promoting autophagy. J. Cardiovasc Pharmacol. 2018;77(5):257-67. doi:10.1097/FJC.0000000000000562.
29. Li X, Ke X, Li Z, et al. (2019). Vaspin prevents myocardial injury in rats model of diabetic cardiomyopathy by enhancing autophagy and inhibiting inflammation. Biochem. Biophys Res Commun. 2019;514(1):1-8. doi:10.1016/j.bbrc.2019.04.110.
30. Gruzdeva OV, Dyleva YA, Belik EV, et al. Relationship between epicardial and coronary adipose tissue and the expression of adiponectin, leptin, and interleukin 6 in patients with coronary artery disease. J Pers Med. 2022;12(2):129. doi:10.3390/jpm12020129.
31. Karayannis G, Giamouzis G, Tziolas N, et al. Association between epicardial fat thickness and weight homeostasis hormones in patients with noncachectic heart failure. Angiology. 2013;64(3):173-80. doi:10.1177/0003319712447978.
32. Pinieiro R, Iglesias MJ, Eiras S, et al. Leptin does not induce hypertrophy, cell cycle alterations, or production of MCP-1 in cultured rat and mouse cardiomyocytes. Endocr Res. 2005;31(4):375-86. doi:10.1080/07435800500456937.
33. Rajendran K, Devarajan N, Ganesan M, et al. Obesity, Inflammation and Acute Myocardial Infarction — Expression of leptin, IL-6 and high sensitivity-CRP in Chennai based population. Thromb J. 2012;10(1):13. doi:10.1186/1477-9560-10-13.
34. Butler J, Kalogeropoulos A, Georgiopoulou V, et al. Serum resistin concentrations and risk of new onset heart failure in older persons: The health, aging, and body composition (health ABC) study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2009;29(7):1144-9. doi:10.1161/ATVBAHA.109.186783.
35. Park HK, Ahima RS. Resistin in rodents and humans. Diabetes Metab. J. 2013;37 (6):404-14. doi:10.4093/dmj.2013.37.6.404.
36. Zhao B, Bouchareb R, Lebeche D. Resistin deletion protects against heart failure injury by targeting DNA damage response. Cardiovasc Res. 2022;118(8):1947-63. doi:10.1093/cvr/cvab234.
37. Mouton AJ, Li X, Hall ME, et al. Obesity, Hypertension, and Cardiac Dysfunction: Novel Roles of Immunometabolism in Macrophage Activation and Inflammation. Circ Res. 2020;126(6):789-806. doi:10.1161/CIRCRESAHA.119.312321.
38. Ridker PM, Rane M. Interleukin-6 Signaling and Anti-Interleukin-6 Therapeutics in Cardiovascular Disease. Circ Res. 2021;128(11):1728-46. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.319077.
39. Segiet OA, Piecuch A, Mielańczyk Ł, et al. Role of interleukins in heart failure with reduced ejection fraction. Anatol J Cardiol. 2019;22(6):287-99. doi:10.14744/AnatolJCardiol.2019.32748.
40. Whitham M, Pal M, Petzold T, et al. Adipocyte-specific deletion of IL-6 does not attenuate obesity-induced weight gain or glucose intolerance in mice. Am J Physiol-Endocrinol Metab. 2019;317(4):597-604. doi:10.1152/ajpendo.00206.2019.
41. Markousis-Mavrogenis G, Tromp J, Ouwerkerk W, et al. The clinical significance of interleukin-6 in heart failure: Results from the BIOSTAT-CHF study. Eur J Heart Fail. 2019;21(8):965-73. doi:10.1002/ejhf.1482.
42. Cohen JB, Schrauben SJ, Zhao L, et al. Clinical phenogroups in heart failure with preserved ejection fraction: Detailed phenotypes, prognosis, and response to spironolactone. JACC Heart Fail. 2020;8(3):172-84. doi:10.1016/j.jchf.2019.09.009.
43. Liddle DM, Monk JM, Hutchinson AL, et al. CD8+ T cell/adipocyte inflammatory cross talk and ensuing M1 macrophage polarization are reduced by fish-oil-derived n-3 polyunsaturated fatty acids, in part by a TNF-α-dependent mechanism. J Nutr Biochem. 2020;76:108243. doi:10.1016/j.jnutbio.2019.108243.
44. Artemyeva OV, Gankovskaya LV. Inflammagingas the basis of age-associated diseases. Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya. 2020;22(3):419-32. (In Russ.) Артемьева О. В., Ганковская Л. В. Воспалительное старение как основа возраст-ассоциированной патологии. Медицинская иммунология. 2020;22(3):419-32. doi:10.15789/1563-0625-IAT-1938.
45. Vandanmagsar B, Youm YH, Ravussin A, et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. Nat Med. 2011;17(2):179-88. doi:10.1038/nm.2279.
46. Jahng JWS, Song E, Sweeney G. Crosstalk between the heart and peripheral organs in heart failure. Exp Mol Med. 2016;48(3):e217. doi:10.1038/emm.2016.20.
47. Blumensatt M, Greulich S, Herzfeld de Wiza D, et al. Activin A impairs insulin action in cardiomyocytes via up-regulation of miR-143. Cardiovasc Res. 2013;100(2):201-10. doi:10.1093/cvr/cvt173.
48. Zeller J, Krüger C, Lamounier-Zepter V, et al. The adipo-fibrokine activin A is associated with metabolic abnormalities and left ventricular diastolic dysfunction in obese patients. Esc Heart Fail. 2019;6(2):362-70. doi:10.1002/ehf2.12409.
49. Mahajan R, Nelson A, Pathak RK, et al. Electroanatomical remodeling of the atria in obesity: impact of adjacent epicardial fat. JACC Clin Electrophysiol. 2018;4:1529-40. doi:10.1016/j.jacep.2018.08.014.
50. Bartel DP. Metazoan MicroRNAs. Cell. 2018;173(1):20-51. doi:10.1016/j.cell.2018.03.006.
51. Kiran S, Kumar V, Kumar S, et al. Adipocyte, Immune Cells, and miRNA Crosstalk: A Novel Regulator of Metabolic Dysfunction and Obesity. Cells. 2021;10(5):1004. doi:10.3390/cells10051004.
52. Sanchez-Ceinos J, Rangel-Zuñiga OA, Clemente-Postigo M, et al. miR-223-3p as a potential biomarker and player for adipose tissue dysfunction preceding type 2 diabetes onset. Mol Ther Nucleic Acids. 2021;23:1035-52. doi:10.1016/j.omtn.2021.01.014.
53. Gan L, Xie D, Liu J, et al. Small Extracellular Microvesicles Mediated Pathological Communications Between Dysfunctional Adipocytes and Cardiomyocytes as a Novel Mechanism Exacerbating Ischemia/Reperfusion Injury in Diabetic Mice. Circulation. 2020;141(12):968-83. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042640.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(3):3887.
doi: 10.15829/1728-8800-2024-3887
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

С-реактивный белок при хронической сердечной недостаточности и саркопеническом ожирении

Шевцова В. И., Пашкова А. А., Палихова Л. С., Коротяева А. С., Саламатова В. Н.
ФГБОУ ВО "Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко" Минздрава России. Воронеж, Россия

Многообразие механизмов развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) и саркопенического ожирения находит отражение в изменениях концентрации различных биомаркеров, одним из которых является С-реактивный белок, определяемый высокочувствительным методом (вчСРБ). Его значение в реализации различных звеньев патогенеза ХСН и влияние на состояние пациента поддерживают интерес исследователей к изучению этого маркера. Известно, что ХСН является одним из патогенетических факторов, приводящих к саркопении, что в свою очередь усугубляет тяжесть течения этих состояний. Цель настоящего исследования — анализ современных научных исследований и публикаций, посвященных роли вчСРБ в патогенезе ХСН и саркопенического ожирения, а также оценке взаимосвязи вчСРБ и тяжести течения заболевания, прогноза при ХСН, саркопеническом ожирении и при их сочетании.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, саркопеническое ожирение, С-реактивный белок, хроническое воспаление.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 06/12-2023
Рецензия получена 08/01-2024
Принята к публикации 31/01-2024

CC BY 4.0

Для цитирования: Шевцова В. И., Пашкова А. А., Палихова Л. С., Коротяева А. С., Саламатова В. Н. С-реактивный белок при хронической сердечной недостаточности и саркопеническом ожирении. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2024;23(3):3887. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3887. EDN BKOONP

C-reactive protein in heart failure and sarcopenic obesity

Shevtsova V. I., Pashkova A. A., Palikhova L. S., Korotyaeva A. S., Salamatova V. N.
N. N. Burdenko Voronezh State Medical University. Voronezh, Russia

The variety of mechanisms of development and progression of heart failure (CHF) and sarcopenic obesity is reflected in changes in the concentrations of various biomarkers, one of which is high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP). Its importance in the implementation of various stages of HF pathogenesis and its impact on the patient's condition support the interest of researchers in studying this marker. It is known that HF is one of the pathogenetic factors leading to sarcopenia, which in turn aggravates the severity of these conditions. The purpose of this study is to analyze modern publications devoted to the role of hsCRP in the pathogenesis of HF and sarcopenic obesity, as well as to assess the relationship between hsCRP and the disease severity, prognosis for HF, sarcopenic obesity, and their combination.

Keywords: heart failure, sarcopenic obesity, C-reactive protein, chronic inflammation.

Relationships and Activities: none.

Shevtsova V. I.* ORCID: 0000-0002-1707-436X, Pashkova A. A. ORCID: 0000-0003-2392-3134, Palikhova L. S. ORCID: 0000-0002-1991-0683, Korotyaeva A. S. ORCID: 0000-0001-5785-1947, Salamatova V. N. ORCID: 0009-0009-3171-2880.

*Corresponding author:
shevvi17@yandex.ru

Received: 06/12-2023
Revision Received: 08/01-2024
Accepted: 31/01-2024

For citation: Shevtsova V. I., Pashkova A. A., Palikhova L. S., Korotyaeva A. S., Salamatova V. N. C-reactive protein in heart failure and sarcopenic obesity. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024; 23(3):3887. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3887. EDN BKOONP

вчСРБ — С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом, ИЛ — интерлейкин, ЛЖ — левый желудочек, СН — сердечная недостаточность, СОж — саркопеническое ожирение, СРБ — С-реактивный белок, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФНО-α — фактор некроза опухоли-альфа, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: shevvi17@yandex.ru

[Шевцова В. И.* — к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии, ORCID: 0000-0002-1707-436X, Пашкова А. А. — д.м.н., профессор, проректор по учебной работе, зав. кафедрой поликлинической терапии, ORCID: 0000-0003-2392-3134, Палихова Л. С. — студентка 5 курса лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-1991-0683, Коротяева А. С. — студентка 5 курса лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-5785-1947, Саламатова В. Н. — студентка 6 курса лечебного факультета, ORCID: 0009-0009-3171-2880].

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- У пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) часто встречается саркопеническое ожирение (СОж).
- Уровень высокочувствительного С-реактивного белка, как маркера системного воспаления, имеет тенденцию к росту как при ХСН, так и при СОж и их сочетании.

Что добавляют результаты исследования?

- Современные литературные данные подтверждают возможность использования высокочувствительного С-реактивного белка как маркера тяжести состояния и прогрессирования ХСН, в т.ч. у пациентов с СОж.

Key messages

What is already known about the subject?

- Sarcopenic obesity (SO) is common in patients with heart failure (HF).
- The level of high-sensitivity C-reactive protein, as a marker of systemic inflammation, tends to increase in both HF and SO and their combination.

What might this study add?

- Modern literature data confirm the possibility of using high-sensitivity C-reactive protein as a marker of the severity of the condition and progression of HF, including in patients with SO.

Введение

Хронической сердечной недостаточностью (ХСН) страдает >7% населения. У пациентов с ХСН зачастую встречается саркопеническое ожирение (СОж), что подтверждено проспективным многоцентровым исследованием SICA-HF (Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure) [1, 2]. Системное воспаление является патогенетической основой ХСН [3]. Прогрессирование ХСН может быть обусловлено гормональной активностью жировой массы при СОж [4]. Системное воспаление, окислительный стресс, митохондриальная дисфункция, эндокринные нарушения являются патогенетическими факторами, способствующими развитию СОж [5].

С-реактивный белок (СРБ), определенный высокочувствительным методом (вчСРБ), является известным маркером системного воспаления, а его уровень в крови коррелирует с тяжестью и исходами ХСН и СОж. Саркопения и ХСН нередко встречаются у одного и того же пациента, существенно ухудшая качество жизни и прогноз больного [6-11]. Следовательно, концентрация вчСРБ при этих патологиях имеет клиническую значимость и требует дальнейшего изучения.

Цель — анализ современных научных исследований и публикаций, посвященных роли вчСРБ в патогенезе ХСН и СОж, а также оценке взаимосвязи вчСРБ и тяжести течения заболевания, прогноза при ХСН, СОж и при их сочетании.

Материал и методы

Поиск отечественных и зарубежных публикаций по исследуемой теме проводился в базах данных PubMed, РИНЦ и eLibrary с использованием таких ключевых слов, как саркопения (sarcopenia), ожирение (obesity), саркопеническое ожирение (sarcopenic obesity), С-реактивный белок (C-reactive protein), ХСН (CHF), хроническое воспаление (chronic inflammation). Проведен анализ информации, представленной в литературных обзорах, оригинальных статьях, метаанализах. Глубина поиска составила 7 лет. Годы поиска 2016-2023гг.

Результаты

СРБ — это негликозилированный белок, с молекулярной массой 118 тыс. кДа, который состоит из 5 субъединиц, представляющих собой симметрично расположенные протомеры, находящиеся в нековалентном взаимодействии. СРБ выполняет множество функций, в т.ч. регулирует процессы воспаления и формирования иммунного ответа, активирует систему комплемента [12]. Подтверждена роль СРБ и в патогенезе хронических неинфекционных заболеваний, в т.ч. сердечно-сосудистых. Известно, что в местах локального воспаления СРБ способен вступать в соединение с мембранами клеток, подвергнутых апоптозу. Здесь СРБ необратимо диссоциирует с образованием 5 мономерных субъединиц, после чего, откладываясь в тканях, обретает провоспалительные свойства. Таким образом, мономерный СРБ способен кумулироваться в атеросклеротических бляшках и активизировать воспалительную реакцию, что в свою очередь может влиять на формирование и дальнейшее прогрессирование заболеваний атеросклеротического генеза [13]. СРБ принимает участие во всех стадиях атеросклеротического процесса: активация системы комплемента и эндотелиальных клеток сосудов, ангиогенез, тромбоз, накопление липидов и апоптоз [14]. Как известно, атеросклероз — одна из основных причин развития ишемической болезни сердца, исход которой зачастую приводит к ремоделированию сердца, способствуя развитию ХСН.

Жировая ткань (и подкожная, и висцеральная) продуцирует факторы, детерминирующие инсулинорезистентность, увеличение показате-

лей артериального давления, нарушение транспорта холестерина в плазме крови в составе липопротеинов, а также провоцирующие состояния окислительного стресса и системного воспаления. Значительное число метаболических нарушений вызывают структурные и функциональные нарушения сердца. К таким факторам относят фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α), моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (Monocyte Chemotactic Protein 1, MCP-1), молекулу межклеточной адгезии (intercellular adhesion molecule, ICAM), интерлейкин (ИЛ)-6 [4].

Жбанов К.А. и др. (2022) [15] провели наблюдательное проспективное исследование — 86 пациентов обоих полов со стабильной ХСН ишемического генеза с сердечной недостаточностью (СН) с сохраненной фракцией выброса (ФВ) (n=47) и с СН с низкой ФВ (n=39) и 40 здоровых добровольцев. У каждого из исследуемых определяли уровень вчСРБ. Изучались клинические характеристики при ХСН во взаимосвязи с уровнем вчСРБ. Пациенты с ХСН, находились на амбулаторном лечении. В течение 2 лет наблюдения анализировались такие показатели, как сердечно-сосудистая смертность и госпитализации по поводу декомпенсации ХСН. В группе СН с низкой ФВ у пациентов III-IV функционального класса (ФК) по NYHA (New York Heart Association) в сопоставлении с I-II ФК по NYHA уровни вчСРБ показали следующие значения: Медиана [интерквартильный размах], (Me [Q25; Q75]) маркера составила 6 [2; 21] мг/л vs 1,04 [0,75; 2,57] мг/л (p=0,012) [15].

Хазова Е.В. и др. (2022) провели исследование, в котором определяли концентрацию вчСРБ у пациентов обоего пола со стабильной ХСН. В ходе исследования пациенты были разделены на 3 группы по уровню вчСРБ: <1, 1-3 и >3 мг/л, соответственно категориям: низкий, средний и высокий риск возникновения и прогрессирования кардиоваскулярных событий. У мужчин наблюдался повышенный уровень вчСРБ: 3,29 [1,27; 7,77] мг/л, у женщин 3,14 [1,59; 7,23] мг/л, однако различия не достигли статистической значимости (p=0,874). Высокий риск сердечно-сосудистых событий был определен у половины исследуемых обоих полов (53% мужчин и 51% женщин). Значения вчСРБ были выше у пациентов со сниженной ФВ левого желудочка (ЛЖ) — 3,5 [1,6; 9] мг/л по сравнению с пациентами с умеренно сниженной и сохраненной ФВ ЛЖ — 3,29 [2,08; 6,7] мг/л (p=0,952) и 3,1 [1,28; 7,7] мг/л, соответственно (p=0,873) [16].

В исследовании Федоровой Т.А. и др. (2019) изучался уровень вчСРБ при ХСН II-III ФК и метаболическом синдроме у 74 пациентов. Участники исследования были разделены на 2 группы в зависимости от наличия метаболического синдрома. Повышенный уровень вчСРБ (32,97±26,36 мг/л) зарегистрирован у 98% больных первой группы и у 57% пациентов второй. Наряду с этим, у 15 пациентов из общего числа выбранных больных концентрация белка в крови значительно превышала референсные значения, в отдельных случаях уровень белка был в диапазоне 73-88 мг/л. У пациентов с II ФК средний уровень вчСРБ составил 24,44±6,3 мг/л, с III ФК — 29,28±4,11 мг/л (p>0,05) [17]. Таким образом, в данной работе было обнаружено повышение уровня маркера у пациентов с метаболическим синдромом, однако значимой разницы у пациентов с ХСН с разным ФК обнаружено не было.

Влияние уровня вчСРБ на прогноз пациентов с установленной ХСН оценивалось в исследовании Opotowsky AR, et al. (2018), показавшем повышенный риск достижения комбинированной кардиоваскулярной точки при ХСН с вчСРБ >2,98 мг/л (30,5 vs 11,3%, отношение рисков (hazard ratio, HR)=3,26, 95% доверительный интервал (ДИ): 2,25-4,70, p<0,001) и риск смерти от всех причин (11,9% vs 1,5%; HR=8,04, 95% ДИ: 3,56-18,17, p<0,001) [18].

В исследовании Pellicori P, et al. (2020), включившем 4423 пациента, ХСН определялась как соответствующие симптомы или признаки, сопровождающиеся снижением ФВ ЛЖ <40%. Медиана [Q25; Q75] вчСРБ в плазме крови для пациентов с диагнозом ХСН (n=3756) составила 3,9 [1,6; 8,5] и 2,7 [1,3; 5,1] мг/л для тех, у кого ХСН не было (n=667; p<0,001). Пациенты с вчСРБ ⩾10 мг/л (n=809; 22%) были старше и у них имелись более выраженные застойные явления, чем у пациентов с вчСРБ <2 мг/л (n=1117, 30%). Выявлено, что 70% пациентов с СН, обращающихся за помощью в медицинские организации, имеют вчСРБ ⩾2 мг/л, что ассоциировалось со снижением ФВ ЛЖ и признаками застоя. Повышенные концентрации вчСРБ в плазме крови позволяют прогнозировать более высокий риск смерти от всех причин, вне зависимости от возраста и симптомов [19].

В работе Örsçelik Ö, et al. (2019) выявлено увеличение концентрации вчСРБ у пациентов с ХСН III-IV ФК, по сравнению с больными ХСН I-II ФК — Me [min-max] 15,5 [0,89-82] и 2,6 [0,33-25] мг/л, соответственно (p<0,001) [20]. Таким образом, данное исследование показывает наличие значимых отличий в уровне маркера в зависимости от ФК ХСН.

С возрастом увеличивается распространенность сердечно-сосудистых патологий, исходом которых является ХСН. При данной патологии значительно ускоряются процессы снижения мышечной функции и силы, что способствует снижению мышечной массы и приводит к атрофии мышечных волокон с последующим развитием их дисфункции — саркопении [21-23]. Саркопения является прогрессирующим заболеванием скелетных мышц и ассоциируется с увеличением риска нежелатель-

ных исходов. В разных возрастных категориях саркопения наблюдается у 5-13% среди лиц в возрасте 60-70 лет, у людей >80 лет в 50% [24].

Следует отметить, что потеря функциональности мышц происходит, в т.ч. за счет инфильтрации мышечной ткани элементами жировой и соединительной ткани [25] ХСН содействует развитию саркопении благодаря наличию общих механизмов патогенеза [26, 27]. Равным образом, истощение мышечной массы отрицательно влияет на развитие и прогрессирование СН [28].

Уменьшение объема мышц конечностей и их функциональных возможностей, а также дыхательной мускулатуры и сердечной мышцы приводит к одышке, снижению способности переносить нагрузку и ограничению физической активности. Данные симптомы характерны для ХСН [25, 29]. Эргорефлекс, заключающийся в изменении гемодинамики, частоты дыхания и тонуса автономной нервной системы в ответ на накопление продуктов метаболизма и механическое растяжение при физической нагрузке посредством реакции мышечных эргорецепторов, является одним из возможных механизмов влияния саркопении на патогенез ХСН. Из этого следует, что саркопения способна усугублять патологическую нейрогуморальную активацию при ХСН [28].

Park C-H, et al. (2018) провели наблюдательное исследование, отразившее связь уровня вчСРБ и саркопении. В двух центрах здоровья в Южной Корее учитывались данные о составе тела, уровне вчСРБ у 237838 человек. Участвующие в исследовании были разделены на 4 группы в зависимости от состава тела: с ожирением, саркопенией, СОж и нормальным телосложением. СОж определялось в соответствии с критериями саркопении (снижение массы скелетной мускулатуры <2 SD от нормы) и ожирения (окружность талии ⩾90 см у мужчин и ⩾85 см у женщин). Уровень вчСРБ был самым высоким у пациентов с СОж. После корректировки на различные факторы, такие как возраст, пол, сопутствующие заболевания, в т.ч. сахарный диабет, поведение, связанное со здоровьем, и демографические факторы, скорректированные значения отношения шансов (Odds Ratio, OR) для лиц с высоким уровнем вчСРБ в группах с ожирением, саркопенией и СОж, по сравнению с группой контроля составили: 1,17, 95% ДИ:1,05-1,31, 2,23, 95% ДИ 1,21-4,07 и 3,23, 95% ДИ 2,71-3,83 мг/л, соответственно. При анализе возрастных подгрупп многомерный логистический регрессионный анализ продемонстрировал связь высокого уровня вчСРБ с СОж, причем связь была сильнее у молодых (<60 лет) участников, чем у пожилых (⩾60 лет) (p<0,001). При анализе подгрупп по гендерному признаку связь высокого уровня вчСРБ с СОж была сильнее у женщин, чем у мужчин (p<0,001) [30].

В исследовании Сафоновой Ю.А. и др. (2022), проведенном среди 230 человек обоих полов, находящихся под амбулаторным наблюдением (70 мужчин и 160 женщин) в возрасте ⩾65 лет, было показано, что уровень вчСРБ, в среднем, составил 5, 95% ДИ: 1-10 мг/л. Также было подтверждено, что у пациентов, страдающих СОж, высокие уровни вчСРБ (>5 мг/л) встречались чаще по сравнению с лицами без него — 71,2 и 26,2%, соответственно (p<0,001) [31].

Изучение изменения уровня вчСРБ при наличии у пациентов коморбидной патологии, подразумевающей под собой СН и сопутствующее СОж, осуществленное DuBrock HM, et al. (2018), также наглядно показало повышение уровня маркера [32].

Повышенные уровни провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-6, гомоцистеин) и СРБ ассоциированы с СОж и, в свою очередь, оказывают негативное воздействие на мышечную силу [33]. Ассоциация наличия центрального ожирения, выраженности системного воспаления и снижения мышечной силы показана в исследовании Schrager M, et al. [34].

Однако стоит отметить, что данные, подтверждающие связь СОж и повышения уровня маркеров системного воспаления при сердечно-сосудистых заболеваниях, неоднородны. Наряду с подтверждающими эту гипотезу исследованиями [35], опубликованы сообщения об отсутствии подобной закономерности [36]. Franceschi C, et al. (2017) высказали предположение о том, что повышение уровня циркулирующих провоспалительных маркеров при СОж (ИЛ-1, рецепторного антагониста белка ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-13, ИЛ-18, СРБ, трансформирующего фактора роста-р, ФНО-α и его растворимых рецепторов) связаны с возраст-обусловленной иммунной дисрегуляцией [37].

Заключение

Высокая распространенность в популяции ХСН как исхода заболеваний сердечно-сосудистой системы и ожирения, в т.ч. саркопенического, определяют коморбидность пациентов. При этом два заболевания взаимно потенцируют прогрессирование патологических изменений и риск неблагоприятных исходов. Все вышеперечисленное определяет запрос на поиск маркеров, позволяющих прогнозировать течение заболеваний у коморбидных пациентов. Общность патогенетических механизмов ХСН и СОж определяет ассоциацию этих состояний с изменением концентрации вчСРБ.

Проведенный обзор имеющихся литературных данных показал, что СРБ активно участвует в активации иммуновоспалительных процессов при ХСН, СОж и их сочетании. По мнению ряда авторов, СРБ оказывает значительное влияние на

тяжесть течения заболевания, т.к. вносит весомый вклад в развитие и прогрессирование ХСН, также негативно влияет на мышечную ткань, что, безусловно, ухудшает прогноз пациента. Эти факты позволяют рассматривать вчСРБ в качестве потенциального биомаркера тяжести состояния и прогрессирования ХСН, в т.ч. у пациентов с СОж. Перспективным также представляется определение пороговых значений маркера в прогностическом аспекте.

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

Литература/References

1. Drapkina OM, Dubolazova YuV, Eliashevich SO. The role of diet and physical activity in therapy of cardiovascular patients with normal ejection fraction. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(2):73-80. (In Russ.) Драпкина О. М., Дуболазова Ю. В., Елиашевич С. О. Роль диеты и физической активности в терапии пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(2):73-80. doi:10.15829/1728-8800-2017-2-73-80.
2. Fülster S, Tacke M, Sandek A, et al. Muscle wasting in patients with chronic heart failure: results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure (SICA-HF). Eur Heart J. 2013;34(7):512-9. doi:10.1093/eurheartj/ehs381.
3. Tokmachev RE, Budnevsky AV, Kravchenko AYa. The role of inflammation in the pathogenesis of chronic heart failure. Therapeutic archive. 2016;88(9):106-10. (In Russ.) Токмачев Р. Е., Будневский А. В., Кравченко А. Я. Роль воспаления в патогенезе хронической сердечной недостаточности. Терапевтический архив. 2016;88(9):106-10. doi:10.17116/terarkh2016889106-110.
4. Chumakova GA, Kuznetsova TYu, Druzhilov MA, Veselovskaya NG. Visceral adiposity as a global factor of cardiovascular risk. Russian Journal of Cardiology. 2018;(5):7-14. (In Russ.) Чумакова Г. А., Кузнецова Т. Ю., Дружилов М. А., Веселовская Н. Г. Висцеральное ожирение как глобальный фактор сердечно-сосудистого риска. Российский кардиологический журнал. 2018;(5):7-14. doi:10.15829/1560-4071-2018-5-7-14.
5. Kirkman DL, Bohmke N, Billingsley HE, et al. Sarcopenic Obesity in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Front Endocrinol (Lausanne). 2020;11:558271. doi:10.3389/fendo.2020.558271.
6. Pacifico J, Geerlings MAJ, Reijnierse EM, et al. Prevalence of sarcopenia as a comorbid disease: a systematic review and meta-analysis. Exp Gerontol. 2020;131:110801. doi:10.1016/j.exger.2019.110801.
7. Izzo A, Massimino E, Riccardi G, et al. A narrative review on sarcopenia in type 2 diabetes mellitus: prevalence and associated factors. Nutrients. 2021;13(1):183. doi:10.3390/nu13010183.
8. Clynes MA, Gregson CL, Bruyère O, et al. Osteosarcopenia: where osteoporosis and sarcopenia collide. Rheumatology (Oxford, England). 2021;60(2):529-37. doi:10.1093/rheumatology/keaa755.
9. Kim HS, Park JW, Lee YK, et al. Prevalence of sarcopenia and mortality rate in older adults with hip fracture. J Am Geriatr Soc. 2022;70(8):2379-85. doi:10.1111/jgs.17905.
10. Yeung SSY, Reijnierse EM, Pham VK, et al. Sarcopenia and its association with falls and fractures in older adults: a systematic review and meta-analysis. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2019;10(3):485-500. doi:10.1002/jcsm.12411.
11. Mikaelyan AA, Varaeva YuR, Liskova YuV, et al. Sarcopenia and Chronic Heart Failure. Part 1. General Medicine. 2023;2:51-6. (In Russ.) Микаелян А. А., Вараева Ю. Р., Лискова Ю. В. и др. Саркопения и хроническая сердечная недостаточность. Часть 1. Лечебное дело. 2023;2:51-6. doi:10.24412/2071-5315-2023-12879.
12. Crick D, Halligan S, Burgner D, et al. Comparison of stability of Glycoprotein Acetyls and high sensitivity C-reactive protein as markers of chronic inflammation. MedRxiv. 2023. doi:10.1101/2023.03.02.23286349.
13. Zvereva MD, Saburova OS, Melnikov IS, et al. Monomeric C-reactive protein in coronary artery disease. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2020;9(2):45-52. (In Russ.) Зверева М. Д., Сабурова О. С., Мельников И. С. и др. Современные возможности определения и применения в клинике мономера С-реактивного белка. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020;9(2):45-52. doi:10.17802/2306-1278-2020-9-2-45-52.
14. Utkina EA, Afanasyeva OI, Pokrovsky SN. C-reactive protein: pathogenetic characteristics and possible therapeutic target. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(6):4138. (In Russ.) Уткина Е. А., Афанасьева О. И., Покровский С. Н. С-реактивный белок: патогенетические свойства и возможная терапевтическая мишень. Российский кардиологический журнал. 2021;26(6):4138. doi:10.15829/1560-4071-2021-4138.
15. Zhbanov KA, Salakheeva EYu, Sokolova IYa, et al. Neuregulin-1β, Biomarkers of Inflammation and Myocardial Fibrosis in Heart Failure Patients. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2022;18(5):522-9. (In Russ). Жбанов К. А., Салахеева Е. Ю., Соколова И. Я. и др. Нейрегулин-1β, биомаркеры системного воспаления и миокардиального фиброза у больных с хронической сердечной недостаточностью. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2022;18(5):522-9. doi:10.20996/1819-6446-2022-09-05.
16. Khazova EV, Bulashova OV, Amirov NB. Is it necessary to determine highly sensitive C-reactive protein in patients with chronic heart failure: clinical and prognostic aspects. Bulletin of contemporary clinical medicine. 2022;15(4):54-9. (In Russ.) Хазова Е. В., Булашова О. В., Амиров Н. Б. Нужно ли определять высокочувствительный С-реактивный белок у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: клинические и прогностические аспекты. Вестник современной клинической медицины. 2022;15(4):54-9. doi:10.33619/2414-2948/89/39.
17. Fyodorova TA, Ivanova YeA, Semenenko NA, et al. Clinical and Laboratory Aspects of Chronic Heart Failure in Patients with Metabolic Syndrome. Effective pharmacotherapy. 2019;15(20):10-6. (In Russ.) Федорова Т. А., Иванова Е. А., Семененко Н. А. и др. Клинико-лабораторные аспекты хронической сердечной недостаточности у больных метаболическим синдромом. Эффективная фармакотерапия. 2019;15(20):10-6. doi:10.33978/2307-3586-2019-15-20-10-16.
18. Opotowsky AR, Valente AM, Alshawabkeh L. Prospective cohort study of C-reactive protein as a predictor of clinical events in adults with congenital heart disease: results of the Boston adult congenital heart disease biobank. Eur Heart J. 2018;39(34):3253-61. doi:10.1093/eurheartj/ehy362.
19. Pellicori P, Zhang J, Cuthbert J. High-sensitivity C-reactive protein in chronic heart failure: patient characteristics, phenotypes, and

mode of death, Cardiovasc Res. 2020;116(1):91-100. doi:10.1093/cvr/cvz198.
20. Örsçelik Ö, Özkan B, Arslan A. Relationship between intrarenal renin-angiotensin activity and re-hospitalization in patients with heart failure with reduced ejection fraction. Anatol J Cardiol. 2018;19(3):205-12. doi:10.14744/AnatolJCardiol.2018.68726.
21. Lena A, Anker MS, Springer J. Muscle wasting and sarcopenia in heart failure — the current state of science. Int J Mol Sci. 2020;21(18):6549. doi:10.3390/ijms21186549.
22. Wiedmer P, Jung T, Castro JP, et al. Sarcopenia — molecular mechanisms and open questions. Ageing Res Rev. 2021;65:101200. doi:10.1016/j.arr.2020.101200.
23. Zarudskij AA. Sarcopenia and it's components in patients with systolic heart failure. Current problems of health care and medical statistics. 2020;2:132-43. (In Russ.) Зарудский А. А. Саркопения и ее компоненты у пациентов с систолической хронической сердечной недостаточностью. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2020;2:132-43. doi:10.24411/2312-2935-2020-00037.
24. Zuikova AA, Shevcova VI, Shevcov AN. Sarcopenic Obesity in Comorbid Patients. Journal of Clinical Practice. 2022;13(4):60-7. (In Russ.) Зуйкова А. А., Шевцова В. И., Шевцов А. Н. Саркопеническое ожирение у коморбидных пациентов. Клиническая практика. 2022;13(4):60-7. doi:10.17816/clinpract112438.
25. Curcio F, Testa G, Liguori I, et al. Sarcopenia and heart failure. Nutrients. 2020;12(1):211. doi:10.3390/nu12010211.
26. Carbone S, Billingsley HE, Rodriguez-Miguelez P, et al. Lean mass abnormalities in heart failure: the role of sarcopenia, sarcopenic obesity, and cachexia. Curr Probl Cardiol. 2020;45(11):100417. doi:10.1016/j.cpcardiol.2019.03.006.
27. Keng BMH, Gao F, Teo LLY, et al. Associations between skeletal muscle and myocardium in aging: a syndrome of "cardio-sarcopenia"? J Am Geriatr Soc. 2019;67(12):2568-73. doi:10.1111/jgs.16132.
28. Aimo A, Saccaro LF, Borrelli C, et al. The ergoreflex: how the skeletal muscle modulates ventilation and cardiovascular function in health and disease. Eur J Heart Fail. 2021;23(9):1458-67. doi:10.1002/ejhf.2298.
29. Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. Lancet. 2019;393(10191):2636-46. doi:10.1016/S0140-6736(19)31138-9.
30. Park CH, Do JG, Lee YT. Sarcopenic obesity associated with high-sensitivity C-reactive protein in age and sex comparison: A two-center study in South Korea. BMJ Open. 2018;8:e021232. doi:10.1136/bmjopen-2017-021232.
31. Safonova YuA, Toroptsova NV. Frequency and risk factors of sarcopenia in the elderly people. The clinician 2022;16(2):40-7. (In Russ.) Сафонова Ю. А., Торопцова Н. В. Частота и факторы риска саркопении у людей старших возрастных групп. Клиницист. 2022;16(2):40-7. doi:10.17650/1818-8338-2022-16-2-K661.
32. DuBrock HM, AbouEzzeddine OF, Redfield MM. High-sensitivity C-reactive protein in heart failure with preserved ejection fraction. PloS One. 2018;13(8):e0201836. doi:10.1371/journal.pone.0201836.
33. Brinkley TE, Hsu FC, Beavers KM. Total and abdominal adiposity are associated with inflammation in older adults using a factor analysis approach. J Gerontol: Series A. 2012;67(10):1099-106. doi:10.1093/gerona/gls077.
34. Schrager MA, Metter EJ, Simonsick E. Sarcopenic obesity and inflammation in the InCHIANTI study. J Appl Physiol. 2007;102:919-25. doi:10.1152/japplphysiol.00627.2006.
35. Cesari M, Kritchevsky SB, Baumgartner RN. Sarcopenia, obesity, and inflammation — Results from the Trial of Angiotensin Converting Enzyme Inhibition and Novel Cardiovascular Risk Factors study. Am J Clin Nutr. 2005;82(1):428-34. doi:10.1093/ajcn/82.2.428.
36. Fukuda T, Bouchi R, Takeuchi T. Sarcopenic obesity assessed using dual energy X-ray absorptiometry (DXA) can predict cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes: A retrospective observational study. Cardiovasc Diabetol. 2018;17:55. doi:10.1186/s12933-018-0700-5.
37. Franceschi C, Garagnani P, Vitale G. Inflammaging and 'garb-aging'. Trends Endocrinol Metab. 2017;28(3):199-212. doi:10.1016/j.tem.2016.09.005.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(3):3753.
doi: 10.15829/1728-8800-2024-3753
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная врожденными портокавальными шунтами — новая форма портопульмональной гипертензии у детей и взрослых

Миклашевич И. М.[1], Потрохова Е. А.[1], Морозов Д. А.[1,2]

[1]ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова" Минздрава России. Москва; [2]ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва, Россия

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), ассоциированная с портальной гипертензией, или портопульмональная гипертензия, является тяжелым, жизнеугрожающим осложнением портальной гипертензии и/или портокавального шунтирования. Врожденные портокавальные шунты (ВПКШ) — редкая сосудистая аномалия портальной системы, приводящая к каскаду тяжёлых патофизиологических реакций и мультисистемному поражению, включая ЛАГ, узловое поражение печени, когнитивные, метаболические, иммунные, гематологические и дисгормональные нарушения. Тяжелые сердечно-легочные осложнения выявляются более чем у трети больных с ВПКШ, что является основной причиной их гибели. В статье приводится описание патофизиологии, клинических характеристик, особенностей диагностики и возможностей современной таргетной терапии легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с врожденными портокавальными шунтами. Пациенты с ЛАГ, ассоциированной с ВПКШ (ЛАГ-ВПКШ) нуждаются в комплексной специализированной помощи экспертного центра. Для долгосрочного успешного ведения пациентов решающее значение имеет постоянная, адекватная степени тяжести заболевания, таргетная терапия ЛАГ в сочетании с хирургическим лечением ВПКШ.

Ключевые слова: врожденный портокавальный шунт, легочная артериальная гипертензия, портопульмональная гипертензия, детский возраст.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 01/10-2023
Рецензия получена 25/10-2023
Принята к публикации 02/11-2023

CC BY 4.0

Для цитирования: Миклашевич И. М., Потрохова Е. А., Морозов Д. А. Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная врожденными портокавальными шунтами — новая форма портопульмональной гипертензии у детей и взрослых. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2024;23(3):3753. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3753. EDN ENJXHR

Pulmonary hypertension associated with congenital portosystemic shunts as a new form of portopulmonary hypertension in children and adults

Miklashevich I. M.[1], Potrokhova E. A.[1], Morozov D. A.[1,2]

[1]Pirogov Russian National Research Medical University. Moscow; [2]I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

Pulmonary arterial hypertension (PAH) associated with portal hypertension, or portopulmonary hypertension, is a severe, life-threatening complication of portal hypertension and/or portocaval shunt surgery. Congenital portocaval shunts (CPSSs) are rare vascular anomalies of the portal system, leading to severe pathophysiological reactions and multisystem damage, including PAH, liver nodules, cognitive, metabolic, immune, hematological and hormonal disorders. Severe cardiopulmonary complications are detected in more than a third of patients with CPSSs, which is the main cause of their death. The article describes the pathophysiology, clinical characteristics, diagnostic features and possibilities of modern targeted therapy for CPSS-associated PAH. Patients with CPSS-associated PAH require comprehensive specialized care in an expert center. For long-term successful management of patients, continuous targeted therapy for PAH, in combination with surgical treatment of CPSSs, is crucial.

Keywords: congenital portosystemic shunt, pulmonary arterial hypertension, portopulmonary hypertension, childhood.

Relationships and Activities: none.

Miklashevich I. M.* ORCID: 0000-0001-8635-6216, Potrokhova E. A. ORCID: 0000-0001-9836-6841, Morozov D. A. ORCID: 0000-0002-1940-1395.

*Corresponding author:
imiklashevich@pedklin.ru

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: imiklashevich@pedklin.ru

[Миклашевич И. М.* — к.м.н., зав. детским кардиологическим отделением, врач детский кардиолог, врач ультразвуковой диагностики, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю. Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-8635-6216, Потрохова Е. А. — д.м.н., профессор, зав. педиатрическим отделением, в.н.с. отдела радиационной экопатологии детского возраста, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю. Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-9836-6841, Морозов Д. А. — д.м.н., профессор, директор; зав. кафедрой детской хирургии и урологии-андрологии им. Л. П. Александрова, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю. Е. Вельтищева; Главный внештатный детский специалист хирург Минздрава России, врач — детский хирург высшей категории, ORCID: 0000-0002-1940-1395].

Received: 01/10-2023
Revision Received: 25/10-2023
Accepted: 02/11-2023

For citation: Miklashevich I. M., Potrokhova E. A., Morozov D. A. Pulmonary hypertension associated with congenital portosystemic shunts as a new form of portopulmonary hypertension in children and adults. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(3):3753. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3753. EDN ENJXHR

АРЭ — антагонист рецепторов эндотелин, ВПКШ — врожденный портокавальный шунт, иЛСС — индекс легочного сосудистого сопротивления, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛАГ-ВПКШ — ЛАГ, ассоциированная с ВПКШ, ЛГ — легочная гипертензия, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, НПВ — нижняя полая вена, ПГ — портальная гипертензия, ППГ — портопульмональная гипертензия, СИ — сердечный индекс, срДЛА — среднее давление в легочной артерии, NO — оксид азота, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Портопульмональная гипертензия (ППГ) — это состояние, сопровождаемое сочетанием критериев портальной и легочной артериальной гипертензии (ЛАГ).

Что добавляют результаты исследования?

- ППГ является осложнением не только портальной гипертензии, но и врожденного портосистемного шунта (ВПКШ).
- ЛАГ является одним из основных и при этом потенциально фатальных осложнений ВПКШ.
- Ключевым отличием ЛАГ, ассоциированной с ВПКШ, от типичной ППГ является наличие врожденного портосистемного шунтирования в отсутствие первичного заболевания печени, при этом показатели давления в портальной системе могут быть нормальными.
- При своевременной хирургической коррекции ВПКШ в раннем возрасте ЛАГ, ассоциированная с ВПКШ, может быть потенциально излечимой.

Key messages

What is already known about the subject?

- Portopulmonary hypertension (PPH) is a condition accompanied by a combination of criteria for portal and pulmonary arterial hypertension (PAH).

What might this study add?

- PPH is a complication not only of portal hypertension, but also of congenital portosystemic shunt (CPSS).
- PAH is one of the main and potentially fatal complications of CPSS.
- The key difference between PAH associated with CPSS and typical PPH is the presence of congenital portosystemic shunting in the absence of primary liver disease, while portal pressure may be normal.
- With timely surgical treatment of CPSS at an early age, CPSS-associated PAH can be potentially curable.

Введение

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) — хроническое прогрессирующее заболевание, которое характеризуется повышением давления в системе легочной циркуляции, концентрическим ремоделированием легочного артериального русла с увеличением легочного сосудистого сопротивления, нарастающим увеличением постнагрузки на правый желудочек с последующим развитием бивентрикулярной сердечной недостаточности и преждевременной гибелью пациента [1, 2]. Критериями постановки диагноза ЛАГ у детей является комбинация трех основных критериев, определяемых у детей >3 мес. жизни при катетеризации сердца: среднее давление в легочной артерии (срДЛА) составляет >20 мм рт.ст.; давление заклинивания легочной артерии ⩽15 мм рт.ст.; индекс (иЛСС) легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) ⩾3 Ед. Вуда/м^2 [1, 2]. Задача педиатра, терапевта, кардиолога — выполнить максимально полное обследование пациента с целью поиска возможных причин и пусковых факторов, влияние на которые может улучшить краткосрочный и долгосрочный прогноз заболевания.

Портопульмональная гипертензия (ППГ) является редким, но серьезным осложнением портальной гипертензии или портокавального шунтирования. ЛАГ, ассоциированная с врожденными портокавальными шунтами (ВПШ) (ЛАГ-ВПКШ) — тяжелая форма легочной васкулопатии, которая на ранних этапах может быть потенциально излечимой [3]. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, критерием ППГ является одновременное наличие ЛАГ и портальной гипертензии (ПГ). Хронические заболевания печени, сопровождающиеся повышением внутрипеченочного сосудистого сопротивления, приводят к увеличению давления в портальной системе и постепенному формированию внутри- или внепеченочных портосистемных коллатеральных сосудов и шунтов, основным патофизиологическим последствием которых является шунтирование портомезентериальной крови в легочный, а затем системный кровоток [4].

Ключевым отличием ЛАГ-ВПКШ от типичной ППГ является наличие врожденного портосистемного шунтирования в отсутствие первичного заболевания печени, при этом показатели давления в портальной системе могут быть нормальными [3-6].

В основе заболевания — редкая сосудистая аномалия, вызванная нарушениями эмбрионального развития системы воротной вены, возникающими в первые 4-6 нед. беременности в результате неполной трансформации сосудов между симметричным эмбриональным и асимметричным фетальным печеночным и околопеченочным кровообращением и приводящая к формированию анатомического сообщения с патологическим частичным или полным шунтированием портомезентериальной венозной крови в систему нижней полой вены (НПВ), минуя физиологический печеночный клиренс, в отсутствие первичного заболевания печени [4-6].

В норме венозный отток брюшной полости состоит из двух раздельных циркуляций — системного венозного оттока и портального кровообращения. Портальная вена образуется путем слияния верхне-брыжеечной и селезеночной вен. Кровь из системы портальной вены дренируется в печень, а затем, пройдя печеночный клиренс, через печеночные вены в НПВ, при этом анатомические связи между компонентами портальной системы и системными или печеночными венами внутри или вне печени отсутствуют. Портосистемный шунт приводит к "короткому замыканию" всей или части портальной крови, которая переходит из большого круга кровообращения в малый, не перфузируя печень [5, 6]. При данной аномалии венозная кровь из верхней и нижней брыжеечной вен, соединяясь с селезеночной веной, дренируется посредством аномального сообщения непосредственно в системную вену, а затем в правое предсердие, минуя капиллярную систему печени и физиологический печеночный клиренс. Шунтирование может исходить из притока воротной вены (например, из верхней брыжеечной вены, нижней брыжеечной вены или селезеночной вены), из основной воротной вены или из ее ветвей. Местом системного окончания обычно является НПВ, но может быть и любая системная вена, включая ветви печеночных, почечных или подвздошных вен [3, 5, 6].

Ключевым патофизиологическим фактором ВПКШ является дренаж портомезентериальной венозной крови, содержащей эндогенные продукты метаболизма, вазоактивные токсины, аллергены, абсорбированные желудочно-кишечным трактом, которые, не подвергаясь физиологической инактивации и метаболизму в печени, напрямую поступают в правые камеры сердца, далее в легочный, а затем в системный кровоток, что вызывает тяжелые мультисистемные патофизиологические реакции [7]. Своевременная диагностика и хирургическое лечение могли бы предотвратить развитие тяжелых осложнений или уменьшить их степень, но до настоящего времени существуют сложности с верификацией диагноза, отсутствует согласованный междисциплинарный консенсус по тактике ведения.

Методологические подходы

Поиск литературных источников проведен по заголовкам, содержанию аннотаций, ключевым словам в системах индексирования научных публикаций MEDLINE®, Embase®, BIOSIS Previews®, PubMed, Google Scholar, Web of Science, Cyberleninka и and Derwent Drug File. Поисковыми запросами были ключевые слова и выражения: портокавальный шунт, легочная артериальная гипертензия, портопульмональная легочная гипертензия, детский возраст, congenital portosystemic shunt, abernethy malformation, portal hypertension, pulmonary arterial hypertension, medical treatment, paediatrics. Глубина поиска составила 35 лет, начиная с 1986г. Столь широкая глубина поиска обусловлена редкостью патологии. Работы, содержащие только резюме, тезисы, а также дублирующую информацию, были исключены. Настоящий обзор описывает обобщенные и систематизированные данные 40 литературных источников.

Результаты

Эпидемиология ВПКШ достоверно неизвестна. По данным европейских педиатрических центров частота встречаемости ВПКШ может варьироваться от 1/30 тыс. до 1/50 тыс. живорожденных [8]. С момента первого описания Дж. Абернети в 1793г аномального соединения воротной вены и НПВ у 10-мес. девочки, в мире зарегистрировано всего нескольких сотен случаев ВПКШ, и лишь несколько описаний включали легочную гипертензию (ЛГ) [9]. Поиск русскоязычных литературных источников показал наличие единичных публикаций, посвященных возможностям хирургического лечения ВПКШ вне контекста ЛАГ, и лишь одно описание случая ЛАГ, ассоциированной с аномалией Абернети у взрослой пациентки [10]. Учитывая клиническую значимость этой редкой сосудистой аномалии, включая риски тяжелого мультисистемного поражения, с 2022г предложен и действует международный реестр для изучения ВПКШ у новорожденных, детей и взрослых [5, 6].

Классификация

Анатомическая классификация ВПКШ включает врожденные внутрипеченочные анастомозы, в т.ч. персистирующий венозный проток, и врожденные внепеченочные анастомозы [3, 11, 12]. При внутрипеченочных анастомозах шунт находится на уровне ветвей воротной вены после ее разделения, тогда как при внепеченочных анастомозах шунт формируется между притоками портальной или

Таблица 1

Классификация внепеченочных ВПКШ (Аномалия Абернети) [11]

Тип I	Тотальное портокавальное шунтирование с полным отведением портальной крови в системные вены (шунт "конец в бок"). Отсутствует перфузия печени портальной кровью
	Тип Ia — Раздельный дренаж верхней брыжеечной и селезеночной вен в НПВ. Тип Ib — Верхняя брыжеечная и селезеночная вены соединяются, образуя короткую внепеченочную общую вену, которая впадает в НПВ
Тип II	Частичное портокавальное шунтирование
	Воротная вена и/или ее ветви гипоплазированы с частичным шунтированием портальной крови в НПВ через внепеченочный анастомоз (шунт "бок о бок"). Перфузия печени портальной кровью частично сохранена

Примечание: ВКПШ — врожденный портокавальный шунт, НПВ — нижняя полая вена.

брыжеечной систем или основной воротной веной и системной веной. Эти анатомические различия имеют значение, поскольку врожденные внепеченочные шунты редко закрываются спонтанно, в то время как врожденные внутрипеченочные шунты имеют склонность к спонтанному закрытию в раннем возрасте, что снижает их клиническую значимость [3, 5, 6, 11-14]. При персистировании открытого венозного протока после 3 мес. жизни вероятность спонтанного закрытия минимальна. В случае, если спонтанное закрытие ВПКШ не произошло в течение 2 лет жизни, следует рассмотреть вопрос хирургического закрытия шунта из-за риска развития необратимых осложнений [3].

До недавнего времени "мальформация Абернети" являлась эпонимом врожденных внепеченочных портокавальных шунтов. В 1994г Morgan G и Superina R предложили подразделение внепеченочных ВПКШ на два анатомических подтипа, определяющих клиническое течение и подходы к терапии (таблица 1) [12].

ВПКШ представляют собой системы с низким градиентом давления между портальным и системным венозным кровотоком, что является фундаментальным отличием от приобретенных вне- и внутрипеченочных шунтов при состояниях, осложненных ПГ [3-8]. При этом объем шунтирующей крови при внепеченочном ВПКШ может быть существенным, вызывая объемную перегрузку правых камер сердца.

Клинические проявления

Клинические проявления заболевания отличаются выраженной вариабельностью от бессимптомного течения, преимущественного поражения одного органа, до тяжелых мультисистемных поражений [4-7, 13, 14]. При этом тяжесть заболевания и его осложнений прямо пропорциональны возрасту на момент диагностики [8, 13].

Основными патофизиологическими проявлениями, определяющими тяжесть и прогноз заболевания, являются [5-8, 12-18]:

1. **Поражение печени**, обусловленное недостатком венозной перфузии и доставки питательных веществ в печень. В неонатальном возрасте состояние может проявляться холестазом. В последующем появляются признаки доброкачественных образований печени: очаговой узловой гиперплазии, узловой регенеративной гиперплазии, гепатоцеллюлярной аденомы. Реже состояние может осложниться злокачественными новообразованиями печени (гепатобластомой и гепатоцеллюлярной карциномой).

2. **Метаболические нарушения**, связанные с отведением продуктов распада из чревной венозной системы непосредственно в системный кровоток. Первыми клиническими проявлениями у детей раннего возраста служит гипергалактоземия и гиперинсулинемическая (вследствие нарушения деградации гормона в печени) гипогликемия. Согласно опубликованным данным, гипергалактоземия выявляется у 70% новорожденных с ВПКШ. В более позднем возрасте лидирует гипераммониемия, реже встречается повышение в сыворотке крови уровня марганца.

3. **Гематологические нарушения**, которые обусловлены колебаниями факторов свертывания и циркулирующих антикоагулянтов и могут проявляться снижением уровня факторов V, VII-X и удлинением протромбинового времени в сочетании или без тромбоцитопении.

4. Нарушение функции печени, участвующей в синтезе и деградации гормонов, может проявляться **дисгормональными нарушениями**: дисрегуляция гонад, включая гиперандрогению, гипотиреоз, вторичный к дефициту тироксинсвязывающего белка, синдром избыточного роста.

5. **Иммунные нарушения.** Печень является неотъемлемой частью ретикулоэндотелиальной системы и служит фильтром для крови, возвращающейся к сердцу из желудочно-кишечного тракта. Обход обширной сети синусоидов, обогащенных резидентными макрофагами (клетками Купфера), подвергает пациента с ВПКШ риску гематогенных инфекций. Кроме того, нарушение клиренса иммуноглобулинов в печени может сопровождаться иммунодефицитными состояниями.

6. **Нейрокогнитивные нарушения**, обусловленные повышением уровня аммиака, зависящие от скорости нарастания его концентрации, длительности заболевания. Выраженность клинических

проявлений может варьироваться от малозаметных и поэтому недооцененных симптомов, в виде трудностей при обучении в школе, необъяснимой задержки умственного развития ребенка, синдрома дефицита внимания, эпизодов дезориентации и раздражительности, до тяжелых расстройств личности, когнитивных нарушений, атаксии, судорог, комы.

7. Одно или комбинация нескольких **сердечно-легочных осложнений** выявляются у трети больных с ВПКШ:

• **Гепатопульмональный синдром**, проявляющийся в виде тяжелой гипоксемии на фоне диффузной артериовенозной мальформации легких;

• **Прекапиллярная ЛГ**;

• **Сердечная недостаточность** с высоким сердечным выбросом, ассоциированная как с сопутствующими пороками сердца, так и с ЛАГ.

ВПКШ часто сочетаются со множеством других врожденных аномалий: в педиатрических исследованиях у 55% детей выявлялся синдром гетеротаксии, у 45% — врожденный порок сердца, включая дефекты межпредсердной перегородки, дефекты межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток, тетраду Фалло, у 18% — аномалии ануса и врожденные дефекты позвоночника [5, 8, 11-13]. Ассоциация ВПС с ВПКШ Абернети предполагает общее повреждение структур сердца и портальной системы на ранних стадиях эмбрионального развития. Нередко наличие ВПС с артериовенозным сбросом маскирует гипердинамические эффекты портосистемного шунтирования. Сочетание ВПС и ВПКШ ассоциируется с рядом генетических и хромосомных аномалий, в т.ч. до 27% больных, страдают синдромом Шерешевского-Тернера [7].

ЛАГ является одним из основных и при этом потенциально фатальных осложнений ВПКШ. С развитием методов визуализации в последние десятилетия ВПКШ вся чаще выявляются у детей с необъяснимой ЛАГ [4-7, 18-20].

Развитие ЛАГ у больных с аномалиями системы портальной вены показывает, что ПГ не является обязательным фактором, провоцирующим развитие ППГ. По нашему мнению, этот факт требует пересмотра определения диагноза ППГ, критериями которой необходимо считать не сочетание ЛАГ и ПГ, а сочетание прекапиллярной ЛГ и портосистемного шунтирования (врожденного или приобретенного, в т.ч. хирургического).

Во взрослой популяции ППГ развивается у 1,1-6,3% пациентов с ПГ, в большинстве случаев обусловленной циррозом печени, хотя нецирротические причины ППГ, включая тромбоз воротной вены, гранулематозную болезнь, аутоиммунные заболевания, лекарственные реакции, инфекции (такие как гепатит С) [20, 21]. У детей с ПГ распространенность ППГ колеблется от 1 до 5,2% [4, 21]. Первые описания единичных случаев ЛАГ, ассоциированных с ВПКШ без признаков первичного поражения печени и ПГ, опубликованы в конце прошлого-начале нынешнего века [22, 23]. По мере накопления данных было установлено, что эта форма ЛАГ не такая уж редкая. Распространенность ЛАГ у детей с ВПКШ может варьироваться в зависимости от региона популяции от 10 до 45%, что определяет ВПКШ как ведущую причину ППГ в детском возрасте [3, 4, 8, 18-20]. По данным одноцентрового исследования Bobhate P, et al., в котором в течение 5 лет наблюдали за 104 пациентами с ЛАГ в возрасте от 9 мес. до 31 года, ЛАГ, ассоциированная с ВПКШ диагностирована у 10% больных [20].

В длительном международном обсервационном наблюдении 1989-2018гг, куда вошли данные 66 пациентов со средним возрастом 21 (0-66) год из 23 центров (Бельгия, Бразилия, Великобритания, Испания), было показано, что ЛАГ осложнила течение ВПКШ у 15% больных в возрасте от 2 до 42 лет, у 29% развилась печеночная энцефалопатия, у 65% больных выявили узловое поражение печени [6].

Ретроспективное одноцентровое исследование Wu J, et al., изучавшее клинические характеристики и исходы 33 детей с ВПКШ за период 2012-2019гг, показало, что распространенность ЛАГ в педиатрической популяции выше и достигает 45% [19].

В настоящее время существуют несколько теорий развития ЛАГ при ВПКШ:

– Токсическая теория;

– Гемодинамическая теория, обусловленная ускоренным, минующим печень, кровотоком, поступающим в правые камеры сердца и вызывающим перегрузку объемом;

– Микротромботическая теория — нарушения коагуляции на фоне нарушения функции печени, которое приводит к тромбоэмболической ЛГ.

Основной версией патогенеза ЛАГ при ВПКШ является токсическая, включающая воздействие вазоактивных веществ и токсинов, присутствующих в кишечной циркуляции (серотонин, гистамин, эстроген, глюкагон), которые, не метаболизируясь в печени, попадают непосредственно в легочное артериальное русло и вызывают устойчивую легочную вазоконстрикцию и повышение легочного сосудистого сопротивления [4-7, 21, 22]. Легочная сосудистая система становится уязвимой под воздействием эндотоксинов и иммуномодулирующих бактериальных метаболитов кишечной микробиоты, которые могут проникать в венозный кровоток [23]. Помимо воздействия токсинов и продуктов распада потеря печеночного клиренса может привести к нарушению синтеза антиангиогенных факторов, включая эндостатин и ангиостатин, которые обеспечивают целостность легочных сосудов, что также может быть пусковым фактором развития ЛГ. Токсические эффекты гипераммониемии на

путь оксида азота (NO), включая ферменты цикла цитруллин-NO, аргиназу и родственные метаболиты в головном мозге, изучены на животных моделях [24]. NO образуется из аминокислоты аргинина и молекулы кислорода с помощью NO-синтазы. Цитруллин, как продукт NO-синтазной реакции, может быть переработан в аргинин двумя ферментами, участвующими в цикле мочевины: аргининосукцинатсинтетазой и аргининосукцинатлиазой. Хотя полный цикл мочевины экспрессируется только в печени, указанные ферменты экспрессируются в других органах, включая почки и эндотелий сосудов. Нарушение обмена мочевины и связанный с ним путь NO — еще одна рабочая версия патогенеза ЛАГ при ВПКШ [24].

Патофизиологические изменения легочных сосудов, наблюдаемые при ППГ, идентичны идиопатической ЛАГ и включают патологическую вазоконстрикцию, пролиферацию эндотелия и гладких мышц, плексогенную артериопатию, тромбоз *in situ* и фиброз [4, 18].

Диагностика

Диагностика ВПКШ требует целевого поиска при возникновении клинического подозрения или является случайной находкой при обследовании по поводу других заболеваний или неспецифических признаков и симптомов. В литературе наиболее часто описывают 4 сценария выявления ВПКШ [5, 6, 13, 21, 22]:

а) антенатальное ультразвуковое исследование печени,

б) обследование по поводу неонатального холестаза,

в) случайная находка,

г) целенаправленный поиск при наличии системных осложнений.

Ультразвуковое исследование печени с допплеровским исследованием, как правило, являются исследованием первой линии и позволяет оценить анатомию, морфологию печени и сосудов и выявить различные варианты мальформации сосудов, в т.ч. анатомическое сообщение между системой воротной вены и системой НПВ [5-7, 25, 26].

Компьютерная томография брюшной полости с ангиографией воротной, брыжеечной и селезеночной вен, магнитно-резонансная томография печени с контрастным усилением или их комбинация подтверждает заболевание, а также позволяет выявить любые другие сопутствующие аномалии и пороки развития [5-7, 14-16, 25, 26].

Инвазивная ангиография с проведением прямой портографии с окклюзионной пробой является "золотым" стандартом диагностики ВПКШ, позволяющим визуализировать скрытые внутрипеченочные ветви воротной вены, оценить гемодинамику и выбрать верную хирургическую стратегию лечения [13-16].

Таблица 2

Критерии постановки диагноза ЛАГ-ВПКШ

	Критерии постановки диагноза ЛАГ-ВПКШ
1	Наличие прекапиллярной ЛГ по данным катетеризации сердца
2	Визуализация ВПКШ при КТ и/или инвазивной ангиографии
3	Отсутствие других значимых причин или состояний, достоверно ассоциированных с развитием ЛАГ

Примечание: ЛАГ-ВКПШ — легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с врожденным портокавальным шунтом, ЛГ — легочная гипертензия, КТ — компьютерная томография.

Гипераммониемия — увеличение уровня аммиака (NH_3) и (аммония, NH_4^+) в крови >100 мкмоль/л у новорожденных и >50 мкмоль/л у более старших детей и взрослых вследствие нарушения детоксикации аммония в паренхиме печени, является наиболее частым симптомом, выявляемым у 90% детей с ВПКШ [17]. Простой скрининг на уровень аммония в крови натощак позволяет заподозрить аномальное портокавальное шунтирование при отсутствии других причин гипераммониемии. Диагностический поиск ВПКШ, как причины симптомов, следует предпринять у младенцев с гипогликемией или холестазом, у детей старшего возраста при дифференциальной диагностике узлов печени или наличии нейрокогнитивных нарушений. Исключать наличие врожденных мальформаций сосудов портальной системы строго рекомендуется во всех случаях необъяснимой ЛАГ у детей и взрослых [5-7, 17-19].

Критериями постановки диагноза ЛАГ, ассоциированной с ВПКШ (ЛАГ-ВПКШ), являются наличие прекапиллярной ЛГ по данным инвазивной оценки параметров гемодинамики, визуализация ВПКШ при КТ и/или инвазивной ангиографии, отсутствие других значимых причин или состояний, достоверно ассоциированных с развитием ЛАГ (таблица 2).

У большинства пациентов ЛАГ-ВПКШ проявляет себя на первом или втором десятилетии жизни [4-6, 18-20]. В тяжелых случаях ЛАГ может развиться в раннем возрасте [8, 12, 13]. У 80% больных ЛГ была первым проявлением, когда основными клиническими симптомами являлись жалобы на одышку, утомляемость, обмороки, а собственно ВПКШ выявляется позднее [18]. Поэтому целевой поиск и исключение мальформаций портальной системы строго показан во всех случаях необъяснимой ЛГ как у детей, так и у взрослых. Вместе с тем, регулярное наблюдение с систематическим мониторингом состояния сердечно-сосудистой и легочной систем у больных с ранее установленным диагнозом ВПКШ является рациональной стратегией и позволяет своевременного выявить сердечно-сосудистые осложнения и назначить их адекватную терапию.

Диагностика ЛАГ включает предварительное обследование, в т.ч. электрокардиографию, эхокардиографию по протоколу ЛГ, рентгенографию грудной клетки, стандартные лабораторные тесты. Диагноз ЛГ и ее гемодинамического класса верифицируется при катетеризации камер сердца. Для исключения других возможных причин ЛАГ проводятся функциональные легочные тесты, КТ-ангиография легких, вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких, инвазивная ангиография легких, магнитно-резонансная томография сердца и сосудов с контрастным усилением [1, 2].

Лечение заболевания

Вне зависимости от типа ВПСШ в ведении таких пациентов должна участвовать мультидисциплинарная команда, включающая специалистов по интервенционной радиологии, сосудистых хирургов, кардиологов, гепатологов, неврологов, психиатров и другие медицинские службы, если этого требует клиническая картина пациента.

Своевременное хирургическое лечение ВПКШ является единственно возможным радикальным методом лечения, которое позволяет стабилизировать состояние, предотвратить развитие или уменьшить степень выраженности мультисистемных осложнений. Основная цель лечения ВПКШ состоит в разобщении портального и системного венозного кровотока и защите малого круга кровообращения от предполагаемого основного патогенетического механизма: воздействия портомезентериальной крови, шунтированной в легочный, а затем в системный кровоток [3-7].

Тактика хирургического лечения ВПКШ определяется анатомией порока. Пациентам с аномалией Абернети 2 типа может помочь полное закрытие шунта, в то время как пациенты с пороками развития 1 типа могут быть кандидатами на трансплантацию печени. Всем больным с аномалией Абернети 2 типа и ЛГ показана катетеризация сердца в сочетании с портографией и пробой с баллонной окклюзией шунта. В ряде клиник в качестве критерия для принятия решения о возможности закрытия порока развития предложено выявление внутрипеченочной портальной системы при прямой ангиографии. Критерием операбельности являются результаты тестов на окклюзию с измерением портосистемного градиента [3-5, 10, 11]. При проведении прямой портографии в шунт помещают временный баллон, при этом измеряют давление в воротной вене и в большом круге кровообращения. Если портосистемный градиент не >25 мм рт.ст., баллон оставляют на срок до 3-х сут. При переносимости баллонной окклюзии постоянное закрытие шунта может быть продолжено эндоваскулярным методом, что зависит от анатомических особенностей. Риски данной процедуры заключаются в компрометации портальных коллатералей, кровотоке в НПВ, печеночных венах или дренаже из других органов, таких как селезенка или почки, миграции устройства в сердце и малый круг кровообращения. Открытая операция рассматривается, если есть противопоказания к интервенционной радиологии. Закрытие ВПКШ следует рассмотреть до того, как пациенту исполнится 2 года, из-за высокого риска развития прогрессирующей ЛАГ и портокавальной энцефалопатии [3, 13, 15-17]. Бóльшая часть пациентов, которым была проведена окклюзия шунта в раннем возрасте, при контрольной катетеризации сердца через 12 мес. после операции показали снижение или нормализацию давления в легочной артерии и ЛСС [3, 11, 12]. При более поздней диагностике показана комбинированная тактика: сочетание хирургического лечения ВПКШ и медикаментозной терапии. Пациентам с верифицированной прекапиллярной ЛГ на фоне ВПКШ следует рассмотреть как можно более раннее назначение ЛАГ-специфической терапии, объем которой (моно-, двойная или тройная) определяется на основании результатов стратификации риска неблагоприятных событий, включая летальность [1, 2].

В случае, если признаки легочной васкулопатии выявлены, любому хирургическому лечению ВПКШ должно предшествовать таргетная ЛАГ-специфическая терапия из-за риска периоперационных осложнений [18-20, 27]. Показания к трансплантации печени при ППГ включают печеночную энцефалопатию, неподдающуюся медикаментозному лечению, опухоли печени, такие как гепатобластома, фокальная узловая гиперплазия и сопутствующие пороки развития, такие как атрезия желчевыводящих путей. Оценка рисков периоперационных осложнений включает параметры гемодинамики (таблица 3) [28]. Если риск периоперационной летальности составляет 50%, трансплантацию печени следует рассматривать с осторожностью. Для улучшения гемодинамики следует проводить предварительное медикаментозное лечение ЛАГ-специфичными препаратами. Если целевые показатели низкого риска будут достигнуты, процедура трансплантации печени может быть рассмотрена. Проведение операции строго противопоказано при оценке риска периоперационной летальности в 100%.

По сравнению с идиопатической ЛАГ пациенты с ППГ имеют худшую выживаемость. В отсутствие лечения прогноз заболевания неблагоприятный. Пятилетняя выживаемость интактных взрослых пациентов с ППГ составляет всего 14,2% [21]. У детей длительные наблюдения ППГ, включая ЛАГ-ВПКШ, ограничены описаниями нескольких случаев, где 3-летняя летальность составила 60% [29]. Ключевыми факторами гибели детей в этих группах были поздняя диагностика и монотерапия ЛАГ-специфическими препаратами. Напротив,

раннее и агрессивное лечение с применением комбинированной ЛАГ-специфической терапии значительно улучшало прогноз заболевания.

В настоящее время при ППГ используются все виды терапии ЛАГ, однако рекомендации основаны на ограниченном уровне доказательств из небольших серий случаев, ретроспективных исследований и мнений экспертов, поскольку пациенты с ППГ исключались из большинства контролируемых исследований по ЛАГ-терапии. Из-за опасений потенциальной гепатоксичности пациенты с ППГ были исключены из клинических исследований антагониста рецепторов эндотелина (АРЭ) бозентана, и врачи неохотно назначали препарат пациентам с циррозом печени. Однако Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США и Европейское агентство по оценке лекарственных средств одобрили бозентан для лечения всех форм ЛАГ, не исключая конкретно ППГ, при условии стабильной функции печени.

Небольшое наблюдение в 2005г 11 больных с ППГ, принимавших бозентан в течение одного года, показало, что он улучшает гемодинамику (давление в правом предсердии, срДЛА, ЛСС, функцию сердца), а также функциональные показатели, при этом препарат хорошо переносился всеми пациентами, признаков лекарственного поражения печени не было [30]. В последующем в исследовании эффективности и безопасности бозентана у пациентов ППГ в 2013г эффективность препарата была подтверждена, однако, у 5,5% пациентов выявлено 3-кратное повышение уровня трансаминаз, что явилось причиной его отмены [31].

В многоцентровом открытом 24-нед. наблюдении 31 взрослого пациента с ППГ было показано, что амбризентан улучшает гемодинамику (давление в правом предсердии, срДЛА, функцию миокарда), а также функциональные показатели [32]. Наиболее убедительные доказательства эффективности таргетной терапии при ППГ получены из рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого проспективного многоцентрового исследования PORTICO (PORtopulmonary Hypertension Treatment wIth maCitentan — a randOmized Clinical Trial) с использованием АРЭ мацитентана в дозе 10 мг ежедневно в течение 12 нед. [33]. На сегодняшний день это единственное рандомизированное контролируемое исследование, показывающее преимущества лечения именно у пациентов с ППГ с тяжелым прекапиллярным компонентом (иЛСС ⩾4 Ед. Вуда). Была достигнута первичная конечная точка в виде значительного снижения ЛСС (на 35%) и многочисленные вторичные конечные точки, в т.ч. улучшение срДЛА и функции сердца при хорошем профиле безопасности для печени на фоне терапии мацитентаном. Не выявлено существенных различий между группами в дистанции при тесте 6 минутной ходьбы, ФК и уровнях N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Небольшие неконтролируемые исследования эффективности ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа при ППГ продемонстрировали улучшение показателей легочной гемодинамики (давление в правом предсердии, срДЛА, ЛСС, сердечная функция), переносимости физической нагрузки и уровней BNP и NT-proBNP без каких-либо нежелательных эффектов [34, 35]. В небольшой подгруппе больных с ППГ, включенных в исследование PATENT-1 (Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-centre, Multi-national Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral BAY63-2521 in Patients with Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension), применение риоцигуата, стимулятора растворимой гуанилатциклазы, приводило к улучшению гемодинамики (ЛСС и сердечного выброса), ФК и уровня NT-proBNP) [36].

Таблица 3

Риски периоперационной летальности у пациентов с ППГ при трансплантации печени [28]

Риск периоперационной летальности	Критерии
Низкий	срДЛА <35 мм рт.ст., ЛСС <3 Ед. Вуда
Риск 50%	срДЛА 35-50 мм рт.ст., ЛСС >3 Ед. Вуда
Риск 100%	срДЛА >50 мм рт.ст.

Примечание: ЛГ — легочная гипертензия, ППГ — портопульмональная легочная гипертензия, срДЛА — среднее давление в легочной артерии, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление.

Синтетические аналоги эндогенного простациклина считаются наиболее эффективными препаратами для таргетной терапии всех типов ЛАГ. Внутривенные аналоги эндогенного простациклина исторически были первой группой ЛАГ-специфической терапии у пациентов с ППГ. При ЛГ от умеренной до тяжелой непрерывная инфузия приводила к значительному улучшению (как острому, так и долгосрочному) параметров легочной сосудистой гемодинамики (срДЛА, ЛСС, сердечного выброса) у небольшой группы пациентов с ППГ [37]. Однако 60% больных из тяжелой группы погибли. Последующие наблюдения показали лучшую долгосрочную эффективность непрерывной внутривенной терапии ППГ простаноидами, позволяющей пережить трансплантацию печени [38]. К сожалению, этот эффект не наблюдался у ингаляционного простаноида илопроста. Лечение не приводило к каким-либо заметным изменениям в тяжести гемодинамических нарушений (срДЛА, ЛСС, сердечный выброс) у пациентов с ППГ, и остается неясным, зависят ли положительные эф-

фекты терапии простациклином при ППГ от пути введения [39].

Клинические исследования, направленные на изучение эффективности и/или безопасности агониста рецепторов простациклина селексипага при лечении ППГ не проводились. Данная группа ЛАГ относилась к критериям исключения в исследовании GRIPHON (the Prostacyclin (PGI2) Receptor Agonist In Pulmonary Arterial Hypertension). В литературе описаны единичные применения этого препарата у детей и молодых взрослых с ППГ при переходе от внутривенных простаноидов. Наилучшие результаты получены при применении комбинированной терапии селексипагом в комбинации с АРЭ и ингибиторами фосфодиэстеразы 5 типа [40].

Основа успешной стратегии ведения всех типов ППГ, включая ЛАГ-ВПКШ, заключается в сочетании адекватной тяжести медикаментозной терапии и хирургического лечения с обязательным расчетом периоперационного риска.

Заключение

Врожденные портосистемные шунты все чаще признаются в мире в качестве редкой, но потенциально излечимой причины ППГ. Своевременная их хирургическая коррекция позволяет избежать тяжелых мультисистемных осложнений, включая ЛАГ. Решающее значение имеет ранняя диагностика, что требует регулярного и систематического мониторинга сердечно-легочного статуса и эхокардиографического скрининга у детей и взрослых с ВПКШ. Во всех случаях необъяснимой или непропорциональной ЛАГ следует исключить эту возможную этиологию до установления диагноза идиопатической, поскольку хирургическое закрытие ВПКШ в раннем возрасте может привести к выздоровлению, а в более поздние сроки — облегчить клиническое течение ЛАГ. В случае, если признаки ЛАГ выявлены, любому хирургическому лечению ВПКШ должна предшествовать и сопутствовать адекватная тяжести заболевания ЛАГ-специфическая терапия из-за высокого риска периоперационных осложнений. Динамический мониторинг пациентов с ЛАГ-ВПКШ должен происходить в специализированных центрах, имеющих в составе многопрофильную команду, включая кардиологов, специалистов по интервенционной радиологии, сосудистых хирургов, гепатологов, неврологов, психиатров и другие медицинские службы, если этого требует клиническая картина пациента.

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

Литература/References

1. Hansmann G, Koestenberger M, Alastalo TP, et al. 2019 updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension. The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), endorsed by AEPC, ESPR and ISHLT. J Heart Lung Transplant. 2019;38(9):879-901. doi:10.1016/j.healun.2019.06.022.
2. Miklashevich IM, Gorbachevsky SV. Idiopathic pulmonary arterial hypertension. Pulmonary hypertension in children: A Guide. Moscow: Limited Liability Company "Aktelion Pharmaceuticals", 2013. p. 57-87. (In Russ.) Миклашевич И. М., Горбачевски й С. В. Идиопатическая легочная артериальная гипертензия. Легочная гипертензия у детей: Руководство. Москва: Общество с ограниченной ответственностью "Актелион Фармасьютикалз", 2013. с. 57-87. ISBN 978_5_9905090.
3. Uike K, Nagata H, Hirata Y, et al. Effective shunt closure for pulmonary hypertension and liver dysfunction in congenital portosystemic venous shunt. Pediatr Pulmonol. 2018;53(4):505-11. doi:10.1002/ppul.23944.
4. Ecochard-Dugelay E, Lambert V, Schleich JM, et al. Portopulmonary Hypertension in Liver Disease Presenting in Childhood. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015;61(3):346-54. doi:10.1097/MPG.0000000000000821.
5. Lambert V, Ladarre D, Fortas F, et al. Cardiovascular disorders in patients with congenital portosystemic shunts: 23 years of experience in a tertiary referral centre. Arch Cardiovasc Dis. 2021;114(3):221-31. doi:10.1016/j.acvd.2020.10.003.
6. Baiges A, Turon F, Simón-Talero M, et al. Congenital Extrahepatic Portosystemic Shunts (Abernethy Malformation): An International Observational Study. Hepatology. 2020;71(2):658-69. doi:10.1002/hep.30817.
7. Sokollik C, Bandsma RH, Gana JC, et al. Congenital portosystemic shunt: characterization of a multisystem disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013;56(6):675-81. doi:10.1097/MPG.0b013e31828b3750.
8. Bernard O, Franchi-Abella S, Branchereau S, et al. Congenital portosystemic shunts in children: recognition, evaluation, and management. Semin Liver Dis. 2012;32(4):273-87. doi:10.1055/s-0032-1329896.
9. Abernethy J. Account of Two Instances of Uncommon Formation in the Viscera of the Human Body: From the Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Med Facts Obs. 1797;7:100-8.
10. Tkacheva AA, Valieva ZS, Zorin AV, et al. The case report of Abernethy malformation type Ib in an adult patient with pulmonary arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2023;20(2):29-36. (In Russ.) Ткачёва А. А., Валиева З. С., Зорин А. В. и др. Клинический случай мальформации Абернети Ib типа у взрослой пациентки с легочной артериальной гипертензией. Системные гипертензии. 2023;20(2):29-36. doi:10.38109/2075-082X-2023-1-29-36.
11. Blanc T, Guerin F, Franchi-Abella S, et al. Congenital portosystemic shunts in children: a new anatomical classification correlated with surgical strategy. Ann Surg. 2014;260(1):188-98. doi:10.1097/SLA.0000000000000266.
12. Morgan G, Superina R. Congenital absence of the portal vein: two cases and a proposed classification system for portasystemic vascular anomalies. J Pediatr Surg. 1994;29(9):1239-41. doi:10.1016/0022-3468(94)90812-5.
13. DiPaola F, Trout AT, Walther AE, et al. Congenital Portosystemic Shunts in Children: Associations, Complications, and Outcomes.

Dig Dis Sci. 2020;65(4):1239-51. doi:10.1007/s10620-019-05834-w.
14. Bahadori A, Kuhlmann B, Debray D, et al. Presentation of Congenital Portosystemic Shunts in Children. Children (Basel). 2022;9(2):243. doi:10.3390/children9020243.
15. Guérin F, Franchi Abella S, McLin V, et al. Congenital portosystemic shunts: Vascular liver diseases: Position papers from the francophone network for vascular liver diseases, the French Association for the Study of the Liver (AFEF), and ERN-rare liver. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2020;44(4):452-9. doi:10.1016/j.clinre.2020.03.004.
16. Rovira A, Alonso J, Córdoba J. MR imaging findings in hepatic encephalopathy. AJNR Am J Neuroradiol. 2008;29(9):1612-21. doi:10.3174/ajnr.A1139.
17. Takama Y, Nakamura T, Santo K, et al. Liver resection for a congenital intrahepatic portosystemic shunt in a child with hyperammonemia and hypermanganesemia: a case report. Surg Case Rep. 2020;6(1):73. doi:10.1186/s40792-020-00838-5.
18. Ohno T, Muneuchi J, Ihara K, et al. Pulmonary hypertension in patients with congenital portosystemic venous shunt: a previously unrecognized association. Pediatrics. 2008;121(4):e892-9. doi:10.1542/peds.2006-3411.
19. Wu J, Lu Y, Zhao W, et al. Clinical characteristics and therapeutic outcomes of pulmonary arterial hypertension secondary to congenital portosystemic shunts. Eur J Pediatr. 2021;180(3):929-36. doi:10.1007/s00431-020-03817-y.
20. Bobhate P, Garg S, Sharma A, et al. Congenital extrahepatic portocaval malformation: Rare but potentially treatable cause of pulmonary hypertension. Indian Heart J. 2021;73(1):99-103. doi:10.1016/j.ihj.2020.12.015.
21. Takahashi Y, Yamamoto K, Sakao S, et al. The clinical characteristics, treatment, and survival of portopulmonary hypertension in Japan. BMC Pulm Med. 2021;21(1):89. doi:10.1186/s12890-021-01452-3.
22. Henkel M, Paquet KJ, Rühl U. Zum Zusammenhang zwischen pulmonaler Hypertonie und portaler Hypertension — zwei Kasuistiken von unterschiedlichen Formen von präsinusoidaler portaler Hypertension [Correlation between pulmonary hypertension and portal hypertension — 2 case reports of different forms of pre-sinusoidal portal hypertension]. Leber Magen Darm. 1994;24(1):10-4. (In German)
23. Thenappan T, Khoruts A, Chen Y, et al. Can intestinal microbiota and circulating microbial products contribute to pulmonary arterial hypertension? Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2019;317(5):H1093-101. doi:10.1152/ajpheart.00416.2019.
24. Swamy M, Zakaria AZ, Govindasamy C, et al. Effects of acute ammonia toxicity on nitric oxide (NO), citrulline-NO cycle enzymes, arginase and related metabolites in different regions of rat brain. Neurosci Res. 2005;53(2):116-22. doi:10.1016/j.neures.2005.06.005.
25. Nacif LS, Paranaguá-Vezozzo DC, Galvão FH, et al. Significance of CT scan and color Doppler duplex ultrasound in the assessment of Abernethy malformation. BMC Med Imaging. 2015;15:37. doi:10.1186/s12880-015-0079-7.
26. Alonso-Gamarra E, Parrón M, Pérez A, et al. Clinical and radiologic manifestations of congenital extrahepatic portosystemic shunts: A comprehensive review. RadioGraphics. 2011;31(3):707-22. doi:10.1148/rg.313105070.
27. Miklashevich IM, Shkolnikova MA, Gorbachevsky SV, et al. Contemporary strategy of pulmonary hypertension management in pediatrics. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(2):101-24. (In Russ.) Миклашевич И. М., Школьникова М. А., Горбачевский С. В. и др. Современная стратегия терапии легочной гипертензии у детей. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(2):101-24. doi:10.15829/1728-8800-2018-2-101-124.
28. Krowka MJ, Fallon MB, Kawut SM, et al. International Liver Transplant Society Practice Guidelines: Diagnosis and Management of Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension. Transplantation. 2016;100(7):1440-52. doi:10.1097/TP.0000000000001229.
29. Joye R, Lador F, Aggoun Y, et al. Outcome of paediatric portopulmonary hypertension in the modern management era: A case report of 6 patients. J Hepatol. 2021;74(3):742-7. doi:10.1016/j.jhep.2020.11.039.
30. Hoeper MM, Halank M, Marx C, et al. Bosentan therapy for portopulmonary hypertension. Eur Respir J. 2005;25(3):502-8. doi:10.1183/09031936.05.00080804.
31. Savale L, Magnier R, Le Pavec J, et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of bosentan in portopulmonary hypertension. Eur Respir J. 2013;41(1):96-103. doi:10.1183/09031936.00117511.
32. Preston IR, Burger CD, Bartolome S, et al. Ambrisentan in portopulmonary hypertension: A multicenter, open-label trial. J Heart Lung Transplant. 2020;39(5):464-72. doi:10.1016/j.healun.2019.12.008.
33. Sitbon O, Bosch J, Cottreel E, et al. Macitentan for the treatment of portopulmonary hypertension (PORTICO): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 4 trial. Lancet Respir Med. 2019;7(7):594-604. doi:10.1016/S2213-2600(19)30091-8.
34. Fisher JH, Johnson SR, Chau C, Kron AT, Granton JT. Effectiveness of phosphodiesterase-5 inhibitor therapy for portopulmonary hypertension. Can Respir J. 2015;22(1):42-6. doi:10.1155/2015/810376.
35. Reichenberger F, Voswinckel R, Steveling E, et al. Sildenafil treatment for portopulmonary hypertension. Eur Respir J. 2006;28(3):563-7. doi:10.1183/09031936.06.00030206.
36. Cartin-Ceba R, Halank M, Ghofrani HA, et al. Riociguat treatment for portopulmonary hypertension: a subgroup analysis from the PATENT-1/-2 studies. Pulm Circ. 2018;8(2):2045894018769305. doi:10.1177/2045894018769305.
37. Krowka MJ, Frantz RP, McGoon MD, et al. Improvement in pulmonary hemodynamics during intravenous epoprostenol (prostacyclin): A study of 15 patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. Hepatology. 1999;30(3):641-8. doi:10.1002/hep.510300307.
38. Fix OK, Bass NM, De Marco T, et al. Long-term follow-up of portopulmonary hypertension: effect of treatment with epoprostenol. Liver Transpl. 2007;13(6):875-85. doi:10.1002/lt.21174.
39. Hoeper MM, Seyfarth HJ, Hoeffken G, et al. Experience with inhaled iloprost and bosentan in portopulmonary hypertension. Eur Respir J. 2007;30(6):1096-102. doi:10.1183/09031936.00032407.
40. Parikh KS, Doerfler S, Shelburne N, et al. Experience in Transitioning From Parenteral Prostacyclins to Selexipag in Pulmonary Arterial Hypertension. J Cardiovasc Pharmacol. 2020;75(4):299-304. doi:10.1097/FJC.0000000000000800.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(3):3996.
doi: 10.15829/1728-8800-2024-3996
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

Коморбидность пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями в практике врача-терапевта. Евразийское руководство

Авторы/члены Комитета экспертов по разработке руководства:
Драпкина О. М. (председатель), Концевая А. В., Калинина А. М., Авдеев С. Н., Агальцов М. В., Алексеева Л. И., Алмазова И. И., Андреенко Е. Ю., Антипушина Д. Н., Баланова Ю. А., Бернс С. А., Будневский А. В., Гайнитдинова В. В., Гаранин А. А., Горбунов В. М., Горшков А. Ю., Григоренко Е. А., Джонова Б. Ю., Дроздова Л. Ю., Друк И. В., Елиашевич С. О., Елисеев М. С., Жарылкасынова Г. Ж., Забровская С. А., Имаева А. Э., Камилова У. К., Каприн А. Д., Кобалава Ж. Д., Корсунский Д. В., Куликова О. В., Курехян А. С., Кутишенко Н. П., Лавренова Е. А., Лопатина М. В., Лукина Ю. В., Лукьянов М. М., Люсина Е. О., Мамедов М. Н., Марданов Б. У., Мареев Ю. В., Марцевич С. Ю., Митьковская Н. П., Мясников Р. П., Небиеридзе Д. В., Орлов С. А., Переверзева К. Г., Поповкина О. Е., Потиевская В. И., Скрипникова И. А., Смирнова М. И., Сооронбаев Т. М., Торопцова Н. В., Хайлова Ж. В., Хороненко В. Э., Чащин М. Г., Черник Т. А., Шальнова С. А., Шаповалова М. М., Шепель Р. Н., Шептулина А. Ф., Шишкова В. Н., Юлдашова Р. У., Явелов И. С., Якушин С. С.

Ключевые слова: коморбидность, мультиморбидность, хронические неинфекционные заболеваний, лечение, профилактика, сердечно-сосудистые заболевания.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 15/03-2024
Принята к публикации 18/03-2024

CC BY 4.0

Для цитирования: Драпкина О. М., Концевая А. В., Калинина А. М., Авдеев С. Н., Агальцов М. В., Алексеева Л. И., Алмазова И. И., Андреенко Е. Ю., Антипушина Д. Н., Баланова Ю. А., Бернс С. А., Будневский А. В., Гайнитдинова В. В., Гаранин А. А., Горбунов В. М., Горшков А. Ю., Григоренко Е. А., Джонова Б. Ю., Дроздова Л. Ю., Друк И. В., Елиашевич С. О., Елисеев М. С., Жарылкасынова Г. Ж., Забровская С. А., Имаева А. Э., Камилова У. К., Каприн А. Д., Кобалава Ж. Д., Корсунский Д. В., Куликова О. В., Курехян А. С., Кутишенко Н. П., Лавренова Е. А., Лопатина М. В., Лукина Ю. В., Лукьянов М. М., Люсина Е. О., Мамедов М. Н., Марданов Б. У., Мареев Ю. В., Марцевич С. Ю., Митьковская Н. П., Мясников Р. П., Небиеридзе Д. В., Орлов С. А., Переверзева К. Г., Поповкина О. Е., Потиевская В. И., Скрипникова И. А., Смирнова М. И., Сооронбаев Т. М., Торопцова Н. В., Хайлова Ж. В., Хороненко В. Э., Чащин М. Г., Черник Т. А., Шальнова С. А., Шаповалова М. М., Шепель Р. Н., Шептулина А. Ф., Шишкова В. Н., Юлдашова Р. У., Явелов И. С., Якушин С. С. Коморбидность пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями в практике врача-терапевта. Евразийское руководство. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(3):3996. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3996. EDN AVZLPJ

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

[Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, главный внештатный специалист Минздрава по терапии и общей врачебной практике, директор, ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, Москва, Россия, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Концевая А. В.* — д.м.н., доцент, зам. директора по научной и аналитической работе, ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, Москва, Россия, ORCID: 0000-0003-2062-1536, Калинина А. М. — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель отдела первичной профилактики ХНИЗ в системе здравоохранения, ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, Москва, Россия, ORCID: 0000-0003-2458-3629, Авдеев С. Н. — д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой пульмонологии Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия, ORCID: 0000-0002-5999-2150, Агальцов М. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории кардиовизуализации, вегетативной регуляции и сомнологии отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, Москва, Россия, ORCID: 0000-0002-4982-628X, Алексеева Л. И. — д.м.н., начальник отдела метаболических заболеваний костей и суставов, ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой; профессор кафедры ревматологии терапевтического факультета ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия, ORCID: 0000-0001-7017-0898, Алмазова И. И. — к.м.н., доцент кафедры терапии, общей врачебной практики с курсом гастроэнтерологии ИПОА, ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, Москва, Россия, ORCID: 0000-0001-6330-5264, Андреенко Е. Ю. — с.н.с. отдела клинической кардиологии, ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, Москва, Россия, ORCID: 0000-0001-7167-3067, Антипушина Д. Н. — к.м.н., с.н.с. лаборатории профилактики хронических болезней органов дыхания отдела первичной профилактики ХНИЗ в системе здравоохранения, ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, Москва, Россия, ORCID: 0000-0001-9267-4931, Баланова Ю. А. — д.м.н., в.н.с. отдела эпидемиологии ХНИЗ, ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, Москва, Россия, ORCID: 0000-0003-2062-1536, Бернс С. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и общей врачебной практики с курсом гастроэнтерологии, руководитель отдела изучения патогенетических аспектов старения, ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, Москва, Россия, ORCID: 0000-0003-1002-1895, Будневский А. В. — д.м.н., заслуженный изобретатель РФ, профессор, проректор по научно-инновационной деятельности, зав. кафедрой факультетской терапии, ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, Россия, ORCID: 0000-0002-1171-2746, Гайнитдинова В. В. — д.м.н., профессор кафедры пульмонологии ИКМ им. Н. В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовского университета) Минздрава России, Москва, Россия, ORCID: 0000-0001-9928-926X, Гаранин А. А. — к.м.н., директор научно-практического центра дистанционной медицины, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия, ORCID: 0000-0001-6665-1533, Горбунов В. М. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в профилактике ХНИЗ, ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, Москва, Россия, ORCID: 0000-0001-5195-8997, Горшков А. Ю. — к.м.н., руководитель лаборатории микроциркуляции и регионарного кровообращения, зам. директора по научной и амбулаторно-поликлинической работе, ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, Москва, Россия, ORCID: 0000-0002-1423-214X, Григоренко Е. А. — д.м.н., доцент, зам. директора по международному сотрудничеству и аналитической работе государственного учреждения "Республиканский научно-практический центр "Кардиология" Министерства здравоохранения Республики Беларусь, Минск, Республика Беларусь, ORCID: 0000-0002-8120-6267, Джонова Б. Ю. — к.м.н., начальник отдела бизнес планирования и анализа развития семейной

Comorbidity of patients with noncommunicable diseases in general practice. Eurasian guidelines

Authors/members of the Committee of Experts on the Development of Guidelines: Drapkina O. M. (Chairman), Kontsevaya A. V., Kalinina A. M., Avdeev S. N., Agaltsov M. V., Alekseeva L. I., Almazova I. I., Andreenko E. Yu., Antipushina D. N., Balanova Yu. A., Berns S. A., Budnevsky A. V., Gainitdinova V. V., Garanin A. A., Gorbunov V. M., Gorshkov A. Yu., Grigorenko E. A., Jonova B. Yu., Drozdova L. Yu., Druk I. V., Eliashevich S. O., Eliseev M. S., Zharylkasynova G. Zh., Zabrovskaya S. A., Imaeva A. E., Kamilova U. K., Kaprin A. D., Kobalava Zh. D., Korsunsky D. V., Kulikova O. V., Kurekhyan A. S., Kutishenko N. P., Lavrenova E. A., Lopatina M. V., Lukina Yu. V., Lukyanov M. M., Lyusina E. O., Mamedov M. N., Mardanov B. U., Mareev Yu. V., Martsevich S. Yu., Mitkovskaya N. P., Myasnikov R. P., Nebieridze D. V., Orlov S. A., Pereverzeva K. G., Popovkina O. E., Potievskaya V. I., Skripnikova I. A., Smirnova M. I., Sooronbaev T. M., Toroptsova N. V., Khailova Zh. V., Khoronenko V. E., Chashchin M. G., Chernik T. A., Shalnova S. A., Shapovalova M. M., Shepel R. N., Sheptulina A. F., Shishkova V. N., Yuldashova R. U., Yavelov I. S., Yakushin S. S.

Keywords: polymorbidity, multimorbidity, chronic non-communicable diseases, treatment, prevention, cardiovascular diseases.

Relationships and Activities: none.

Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Kontsevaya A. V. ORCID: 0000-0003-2062-1536, Kalinina A. M. ORCID: 0000-0003-2458-3629, Avdeev S. N. ORCID: 0000-0002-5999-2150, Agaltsov M. V. ORCID: 0000-0002-4982-628X, Alekseeva L. I. ORCID: 0000-0001-7017-0898, Almazova I. I. ORCID: 0000-0001-6330-5264, Andreenko E. Yu. ORCID: 0000-0001-7167-3067, Antipushina D. N. ORCID: 0000-0001-9267-4931, Balanova Yu. A. ORCID: 0000-0003-2062-1536, Berns S. A. ORCID: 0000-0003-1002-1895, Budnevsky A. V. ORCID: 0000-0002-1171-2746, Gainitdinova V. V. ORCID: 0000-0001-9928-926X, Garanin A. A. ORCID: 0000-0001-6665-1533, Gorbunov V. M. ORCID: 0000-0001-5195-8997, Gorshkov A. Yu. ORCID: 0000-0002-1423-214X, Grigorenko E. A. ORCID: 0000-0002-8120-6267, Jonova B. Yu. ORCID: 0000-0003-3334-3520, Drozdova L. Yu. ORCID: 0000-0002-4529-3308, Druk I. V. ORCID: 0009-0003-3721-4379, Eliashevich S. O. ORCID: 0000-0003-0143-0849, Eliseev M. S. ORCID: 0000-0003-1191-5831, Zharylkasynova G. Zh. ORCID: 0000-0001-5376-3034, Zabrovskaya S. A. ORCID: 0009-0004-0349-3653, Imaeva A. E. ORCID: 0000-0002-9332-0622, Kamilova U. K. ORCID: 0000-0002-1190-7391, Kaprin A. D. ORCID: 0000-0001-8784-8415, Kobalava Zh. D. ORCID: 0000-0002-5873-1768, Korsunsky D. V. ORCID: 0000-0003-0306-6139, Kulikova O. V. ORCID: 0000-0002-3138-

медицины государственного учреждения "Республиканский учебно-клинический центр семейной медицины" Республики Таджикистан, Душанбе, Республика Таджикистан, ORCID: 0000-0003-3334-3520, Дроздова Л. Ю. — к.м.н., руководитель лаборатории поликлинической терапии, ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, Москва, Россия, ORCID: 0000-0002-4529-3308, Друк И. В. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой внутренних болезней и семейной медицины ДПО, ФГБОУ ВО "Омский государственный медицинский университет" Минздрава России, Омск, Россия, ORCID: 0009-0003-3721-4379, Елиашевич С. О. — врач-диетолог, руководитель лаборатории изучения и коррекции пищевого поведения, ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, Москва, Россия, ORCID: 0000-0003-0143-0849, Елисеев М. С. — к.м.н, зав. лабораторией микрокристаллических артритов, ФГБНУ НИИР им В. А. Насоновой, Москва, Россия, ORCID: 0000-0003-1191-5831, Жарылкасынова Г. Ж. — д.м.н., профессор, проректор по учебной работе Бухарского государственного медицинского института им. Абу Али ибн Сино Республики Узбекистан, Бухара, Республика Узбекистан, ORCID: 0000-0001-5376-3034, Забровская С. А. — к.м.н., врач-эндокринолог, зав. отделением плановой госпитализации Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена — филиала ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр радиологии" Минздрава России, Москва, Россия, ORCID: 0009-0004-0349-3653, Имаева А. Э. — к.м.н., в.н.с. отдела эпидемиологии ХНИЗ, ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, Москва, Россия, ORCID: 0000-0002-9332-0622, Камилова У. К. — д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации, главный специалист по терапии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, Ташкент, Узбекистан, ORCID: 0000-0002-1190-7391, Каприн А. Д. — д.м.н., профессор, академик РАН, академик РАО, главный внештатный специалист онколог Минздрава России, генеральный директор, ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр радиологии" Минздрава России, Москва, Россия, ORCID: 0000-0001-8784-8415, Кобалава Ж. Д. — д.м.н, профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой внутренних болезней и клинической фармакологии ФПК медицинских работников РУДН, Москва, Россия, ORCID: 0000-0002-5873-1768, Корсунский Д. В. — врач-методист, м.н.с., ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, Москва, Россия, ORCID: 0000-0003-0306-6139, Куликова О. В. — к.м.н, с.н.с лаборатории персонализированной диагностики, профилактики и терапии некоронарогенных заболеваний сердца, в.н.с. отдела клинической кардиологии, ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, Москва, Россия, ORCID: 0000-0002-3138-054X, Курехян А. С. — к.м.н., н.с. лаборатории профилактики хронических болезней органов дыхания отдела первичной профилактики ХНИЗ в системе здравоохранения, ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, Москва, Россия, ORCID: 0000-0001-8498-7030, Кутишенко Н. П. — д.м.н., в.н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, Москва, Россия, ORCID: 0000-0001-6395-2584, Лавренова Е. А. — эндокринолог, н.с. отдела научно-стратегического развития первичной медико-санитарной помощи, ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, Москва, Россия, ORCID: 0000-0003-1429-8154, Лопатина М. В. — к.м.н., руководитель лаборатории интегрированных программ профилактики, ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, Москва, Россия, ORCID: 0000-0001-6572-0592, Лукина Ю. В. — к.м.н., в.н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, Москва, Россия, ORCID: 0000-0001-8252-3099, Лукьянов М. М. — к.м.н., руководитель отдела клинической кардиологии ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, Москва, Россия ORCID: 0000-0002-5784-4525, Люсина Е. О. — к.м.н., н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, Москва, Россия, ORCID: 0000-0001-7640-638X, Мамедов М. Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела вторичной профилактики ХНИЗ, ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, Москва, Россия, ORCID: 0000-0001-7131-8049, Марданов Б. У. — к.м.н., с.н.с. отдела вторичной профилактики ХНИЗ, ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, Москва, Россия, ORCID: 0009-0009-3834-6502, Мареев Ю. В. — к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии, ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, Москва, Россия, ORCID: 0000-0002-1939-7189, Марцевич С. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, Москва, Россия, ORCID: 0000-0002-7717-4362, Митьковская Н. П. — д.м.н., профессор, директор государственного учреждения "Республиканский научно-практический центр "Кардиология" Министерства здравоохранения Республики Беларусь, главный внештатный кардиолог Министерства здравоохранения Республики Беларусь, Минск, Республика Беларусь, ORCID: 0000-0002-9088-721X, Мясников Р. П. — к.м.н, руководитель лаборатории персонализированной диагностики, профилактики и терапии некоронарогенных заболеваний сердца, в.н.с. отдела клинической кардиологии, ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, Москва, Россия, ORCID: 0000-0002-9024-5364, Небиеридзе Д. В. — д.м.н, профессор, руководитель отдела профилактики метаболических нарушений, ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, Москва, Россия, ORCID: 0000-0002-5265-3164, Орлов С. А. — к.м.н., с.н.с. отдела научно-стратегического развития первичной медико-санитарной помощи, ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, Москва, Россия, ORCID: 0000-0002-8749-8504, Переверзева К. Г. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, Рязань, Россия, ORCID: 0000-0001-6141-8994, Поповкина О. Е. — к.м.н., зав. отделом фотодинамической диагностики и терапии Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба — филиала ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр радиологии" Минздрава России, Москва, Россия, ORCID: 0000-0002-8674-8575, Потиевская В. И. — д.м.н., зав. научной группой кардиоонкологии, зав. отделением кардиологии и медицинской реабилитации Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена — филиала ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр радиологии" Минздрава России, профессор кафедры кардиологии Академии постдипломного образования Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия, ORCID: 0000-0002-2459-7273, Скрипникова И. А. — д.м.н.. руководитель отдела профилактики остеопороза и коморбидных состояний, ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, Москва, Россия, ORCID: 0000-0002-1763-0725, Смирнова М. И. — к.м.н., руководитель лаборатории профилактики хронических болезней органов дыхания отдела первичной профилактики ХНИЗ в системе здравоохранения, ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, Москва, Россия, ORCID: 0000-0002-6208-3038, Сооронбаев Т. М. — д.м.н., профессор, директор Национального центра кардиологии и терапии им. акад. Мирсаида Миррахимова, главный внештатный пульмонолог минздрава Кыргызской Республики, Бишкек, Кыргызская Республика, ORCID: 0000-0002-6511-5963, Торопцова Н. В. — д.м.н., зав. лабораторией остеопороза, ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, Москва, Россия, ORCID: 0000-0003-4739-4302, Хайлова Ж. В. — к.м.н., зам. директора МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиала ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России, президент Ассоциации онкологов и онкологических учреждений Центрального федерального округа, Москва, Россия, ORCID: нет, Хороненко В. Э. — д.м.н., профессор, начальник отдела анестезиологии и реанимации Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена — филиала ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр радиологии" Минздрава России, Москва, Россия, ORCID: 0000-0001-8845-9913, Чащин М. Г. — к.м.н., н.с. лаборатории микроциркуляции и регионарного кровообращения, ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, Москва, Россия, ORCID: 0000-0001-6292-3837, Черник Т. А. — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, Россия, ORCID: 0000-0003-1371-0848, Шальнова С. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии ХНИЗ, ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, Москва, Россия, ORCID: 0000-0003-2087-6483, Шаповалова М. М. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, Россия, ORCID: 0000-0001-9252-7093, Шепель Р. Н. — к.м.н., зам. директора по перспективному развитию медицинской деятельности, ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России; доцент кафедры терапии и профилактической медицины, ФГБОУ ВО "МГМСУ им. А. И. Евдокимова" Минздрава России, Москва, Россия, ORCID: 0000-0002-8984-9056, Шептулина А. Ф. — к.м.н., в.н.с., руководитель лаборатории экспериментальной и профилактической гастроэнтерологии отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России; доцент кафедры терапии и профилактической медицины, ФГБОУ ВО "Российский университет медицины" Минздрава России, Москва, Россия, ORCID: 0000-0001-7230-0780, Шишкова В. Н. — д.м.н., в.н.с., руководитель отдела профилактики когнитивных и психоэмоциональных нарушений, ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, Москва, Россия, ORCID: 0000-0002-1042-4275, Юлдашова Р. У. — к.м.н., доцент, декан факультета последипломного образования Бухарского государственного медицинского института им. Абу Али ибн Сино, Бухара, Республика Узбекистан, ORCID: 0000-0003-4936-6006, Явелов И. С. — д.м.н., руководитель отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях, ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, Москва, Россия, ORCID: 0000-0003-2816-1183, Якушин С. С. — д.м.н., зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, Рязань, Россия, ORCID: 0000-0002-1394-3791].

054X, Kurekhyan A. S. ORCID: 0000-0001-8498-7030, Kutishenko N. P. ORCID: 0000-0001-6395-2584, Lavrenova E. A. ORCID: 0000-0003-1429-8154, Lopatina M. V. ORCID: 0000-0001-6572-0592, Lukina Yu. V. ORCID: 0000-0001-8252-3099, Lukyanov M. M. ORCID: 0000-0002-5784-4525, Lyusina E. O. ORCID: 0000-0001-7640-638X, Mamedov M. N. ORCID: 0000-0001-7131-8049, Mardanov B. U. ORCID: 0009-0009-3834-6502, Mareev Yu. V. ORCID: 0000-0002-1939-7189, Martsevich S. Yu. ORCID: 0000-0002-7717-4362, Mitkovskaya N. P. ORCID: 0000-0002-9088-721X, Myasnikov R. P. ORCID: 0000-0002-9024-5364, Nebieridze D. V. ORCID: 0000-0002-5265-3164, Orlov S. A. ORCID: 0000-0002-8749-8504, Pereverzeva K. G. ORCID: 0000-0001-6141-8994, Popovkina O. E. ORCID: 0000-0002-8674-8575, Potievskaya V. I. ORCID: 0000-0002-2459-7273, Skripnikova I. A. ORCID: 0000-0002-1763-0725, Smirnova M. I. ORCID: 0000-0002-6208-3038, Sooronbaev T. M. ORCID: 0000-0002-6511-5963, Toroptsova N. V. ORCID: 0000-0003-4739-4302, Khailova Zh. V. ORCID: none, Khoronenko V. E. ORCID: 0000-0001-8845-9913, Chashchin M. G. ORCID: 0000-0001-6292-3837, Chernik T. A. ORCID: 0000-0003-1371-0848, Shalnova S. A. ORCID: 0000-0003-2087-6483, Shapovalova M. M. ORCID: 0000-0001-9252-7093, Shepel R. N. ORCID: 0000-0002-8984-9056, Sheptulina A. F. ORCID: 0000-0001-7230-0780, Shishkova V. N. ORCID: 0000-0002-1042-4275, Yuldashova R. U. ORCID: 0000-0003-4936-6006, Yavelov I. S. ORCID: 0000-0003-2816-1183, Yakushin S. S. ORCID: 0000-0002-1394-3791.

*Corresponding author:
akontsevaya@gnicpm.ru

Received: 15/03-2024
Accepted: 18/03-2024

For citation: Drapkina O. M., Kontsevaya A. V., Kalinina A. M., Avdeev S. N., Agaltsov M. V., Alekseeva L. I., Almazova I. I., Andreenko E. Yu., Antipushina D. N., Balanova Yu. A., Berns S. A., Budnevsky A. V., Gainitdinova V. V., Garanin A. A., Gorbunov V. M., Gorshkov A. Yu., Grigorenko E. A., Jonova B. Yu., Drozdova L. Yu., Druk I. V., Eliashevich S. O., Eliseev M. S., Zharylkasynova G. Zh., Zabrovskaya S. A., Imaeva A. E., Kamilova U. K., Kaprin A. D., Kobalava Zh. D., Korsunsky D. V., Kulikova O. V., Kurekhyan A. S., Kutishenko N. P., Lavrenova E. A., Lopatina M. V., Lukina Yu. V., Lukyanov M. M., Lyusina E. O., Mamedov M. N., Mardanov B. U., Mareev Yu. V., Martsevich S. Yu., Mitkovskaya N. P., Myasnikov R. P., Nebieridze D. V., Orlov S. A., Pereverzeva K. G., Popovkina O. E., Potievskaya V. I., Skripnikova I. A., Smirnova M. I., Sooronbaev T. M., Toroptsova N. V., Khailova Zh. V., Khoronenko V. E., Chashchin M. G., Chernik T. A., Shalnova S. A., Shapovalova M. M., Shepel R. N., Sheptulina A. F., Shishkova V. N., Yuldashova R. U., Yavelov I. S., Yakushin S. S. Comorbidity of patients with noncommunicable diseases in general practice. Eurasian guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(3):3996. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3996. EDN AVZLPJ

Создание руководства поддержано Советом по терапевтическим наукам отделения клинической медицины Российской академии наук.

Содержание

ЧАСТЬ 1

Общие вопросы коморбидности 120

1. Определение понятий 120
2. Эпидемиологические аспекты коморбидности 120
3. Медицинские регистры пациентов как метод оценки коморбидности в клинической практике 122
4. Мультиморбидность в рандомизированных контролируемых исследованиях 127
5. Социально-экономическое значение коморбидности 128
6. Организационные аспекты ведения коморбидных пациентов в первичной медико-санитарной помощи 130
6.1. Подходы к приоритизации коморбидных пациентов при проведении диспансерного наблюдения в Российской Федерации 132
6.2. Бремя хронических неинфекционных заболеваний и коморбидности в странах Содружества Независимых Государств (краткий обзор) 134
6.3. Оказание медицинской помощи пациентам с хроническими неинфекционными заболеваниями, в том числе с коморбидностью, в странах Содружества Независимых Государств 135
7. Современные цифровые технологии при ведении коморбидных пациентов 137
7.1. Практика применения систем поддержки принятия врачебных решений при ведении коморбидных пациентов — библиотека лучших практик 137
7.2. Персональные медицинские помощники, цифровые клинические сервисы 139
8. Приверженность к лечению при коморбидности 140
9. Полифармация 144
9.1. Фиксированные комбинации лекарственных препаратов в терапии коморбидных пациентов 149
10. Грамотность в вопросах здоровья коморбидных пациентов 154
11. Особенности психоэмоционального состояния пациентов с коморбидностью 155

ЧАСТЬ 2
Частные вопросы коморбидности ... 159

ГЛАВА 1
Сердечно-сосудистые заболевания и коморбидность ... 159

1.1. Ишемическая болезнь сердца и коморбидность ... 159
1.2. Артериальная гипертония и коморбидность ... 163
1.3. Фибрилляция предсердий и коморбидность ... 169
1.4. Мозговой инсульт и коморбидность ... 176
1.5. Ранняя кардиоваскулярная мультиморбидность ... 178
1.6. Хроническая сердечная недостаточность и коморбидность ... 181

ГЛАВА 2
Хронические болезни органов дыхания, нарушения дыхания во сне и коморбидность ... 189

2.1. Хроническая обструктивная болезнь легких и коморбидность ... 189
2.1.1. Наиболее частые варианты коморбидности при хронической обструктивной болезни легких ... 189
2.1.2. Особенности ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и коморбидностью ... 198
2.2. Бронхиальная астма и коморбидность ... 204
2.2.1. Наиболее частые варианты коморбидности при бронхиальной астме ... 205
2.2.2. Особенности ведения пациентов с бронхиальной астмой и коморбидностью ... 212
2.3. Нарушения дыхания во сне и коморбидность ... 222

ГЛАВА 3
Гастроэнтерологические заболевания и коморбидность ... 229

3.1. Болезни пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки и коморбидность ... 229
3.1.1. Наиболее частые варианты внутрисистемной коморбидности при заболеваниях пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки ... 229
3.1.2. Особенности ведения пациентов при заболеваниях пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки с внутрисистемной коморбидностью ... 230
3.1.3. Наиболее частые варианты межсистемная коморбидность при заболеваниях пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки ... 232
3.2. Эрозивно-язвенные поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов и аспирина ... 234
3.3. Болезни тонкой и толстой кишки и коморбидность ... 236
3.3.1. Наиболее частые варианты коморбидности болезней тонкой и толстой кишки в терапевтической практике ... 236
3.3.2. Особенности ведения пациентов с коморбидностью болезней тонкой и толстой кишки в терапевтической практике ... 237
3.4. Болезни печени, желчного пузыря и коморбидность ... 241
3.4.1. Наиболее частые варианты коморбидности болезней печени и желчного пузыря в терапевтической практике ... 241
3.4.2. Особенности ведения пациентов с коморбидностью болезней печени и желчного пузыря в терапевтической практике ... 243
3.5. Хронический панкреатит и коморбидность ... 247

ГЛАВА 4
Заболевания эндокринной системы и коморбидность ... 251

4.1. Ожирение и коморбидность ... 251
4.1.1. Наиболее частые варианты коморбидности ожирения в терапевтической практике ... 251
4.1.2. Особенности ведения пациентов с ожирением и коморбидностью в терапевтической практике ... 254

4.2. Предиабет, сахарный диабет и коморбидность 258
4.2.1. Предиабет и коморбидность 258
4.2.2. Сахарный диабет и коморбидность 262

ГЛАВА 5
Коморбидность при метаболических заболеваниях скелета 271

5.1. Остеопороз и коморбидность 271
5.2. Подагра и коморбидность 286
5.3. Остеоартрит и коморбидность 288
5.4. Коморбидность остеоартрита и остеопороза 292

ГЛАВА 6
Коморбидность в пожилом и старческом возрасте 297

6.1. Наиболее частые варианты коморбидности у пациентов пожилого и старческого возраста 297
6.2. Особенности ведения пациентов пожилого и старческого возраста с мультиморбидностью 300

ГЛАВА 7
Заболевания почек и коморбидность 306

7.1. Наиболее частые варианты коморбидности у пациентов с заболеваниями почек 307
7.1.1. Острое повреждение почек и сопутствующие заболевания 307
7.1.2. Хроническая болезнь почек и сопутствующие заболевания 308
7.2. Особенности ведения пациентов с заболеваниями почек и коморбидностью 310

ГЛАВА 8
Онкологические заболевания и коморбидность 316

8.1. Подходы к профилактике осложнений химиотерапии онкологических больных с коморбидностью 316
8.2. Наиболее частые варианты коморбидности при онкологических заболеваниях, особенности прогноза 317
8.3. Особенности функциональных обследований и предоперационной подготовки онкоторакальных больных 320
8.3.1. Функциональная оценка респираторной системы у онкоторакальных больных 320
8.3.2. Функциональная оценка кардиальной системы у онкоторакальных больных 322
8.3.3. Предоперационная подготовка онкоторакальных пациентов высокого риска 323
8.4. Хроническая болезнь почек при злокачественных новообразованиях 324
8.4.1. Первичная профилактика острого почечного повреждения 328
8.5. Эндокринопатии в онкологической практике 330

ГЛАВА 9
Острые респираторные инфекции и коморбидность 336

9.1. Наиболее частые варианты коморбидности острых респираторных заболеваний в терапевтической практике 336
9.2. Особенности ведения пациентов с острыми респираторными инфекциями и коморбидностью 344
9.3. Особенности медикаментозной терапии у пациентов с коморбидной патологией при острых респираторных инфекциях 345
9.3.1. Проблемы возможного взаимодействия препаратов и полипрагмазии 346
9.4. Особенности диспансерного наблюдения пациентов с коморбидной патологией, перенесших острую респираторную инфекцию 348
9.5. Профилактика респираторных инфекций у пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями 349

Литература/References 351

Список сокращений и условных обозначений

АГ — артериальная гипертензия
АГП — антигипертензивные препараты
АГТ — антигипертензивная терапия
АД — артериальное давление
АК — антагонисты кальция (блокаторы кальциевых каналов)
АЛТ — аланинаминотрансфераза
АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов
АР — аллергический ринит
АрГПП-1 — агонисты рецепторов глюкогоноподобного пептида 1
АРНИ — ингибиторы ангиотензивных рецепторов и неприлизина
АСК — ацетилсалициловая кислота
АСТ — аспартатаминотрансфераза,
АЦЦП — циклический цитруллинированный пептид
БА — бронхиальная астма
ББ — бета-адреноблокаторы,
БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ВОП — врач общей практики
ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид-1
ГКС — глюкокортикостероиды
ГУ — гиперурикемия
ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ДАД — диастолическое артериальное давление
ДИ — доверительный интервал
ДН — диспансерное наблюдение
ДРА — двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия
ЗНО — злокачественные новообразования
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ЗПТ — заместительная почечная терапия
иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС — ишемическая болезнь сердца,
ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды
иДПП-4 — ингибитор дипептидилпептидазы-4
ИЛ — интерлейкин
ИМ — инфаркт миокарда
ИМТ — индекс массы тела
иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2
ИПП — ингибиторы протонной помпы.
ИРФ-1 — инсулиноподобный фактор роста 1 типа
КЖ — качество жизни
КР — клинические рекомендации
КТ — компьютерная томография
КШ — (аорто)коронарное шунтирование
ЛВП — липопротеиды высокой плотности
ЛГ — легочная гипертензия
ЛДГ — лактатдегидрогеназа
ЛЖ — левый желудочек
ЛНП — липопротеиды низкой плотности
ЛП — лекарственный препарат
ЛС — лекарственное средство
МИ — мозговой инсульт
МИС — медицинская информационная система
МК — мочевая кислота
МО — медицинская организация
МПК — минеральная плотность кости
МРТ — магнитно-резонансная томография
МС — метаболический синдром
МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография
МТ — масса тела
НАЖБ — неалкогольная жировая болезнь печени
НГН — нарушенная гликемия натощак
НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты
НПВС — нестероидные противовоспалительные средства
НТГ — нарушение толерантности к глюкозе
НФА — низкая/недостаточная физическая активность
ОА — остеоартрит
ОАС — обструктивное апноэ сна
ОБП — острая болезнь почек
ОКС — острый коронарный синдром
ОНМК — острое нарушения мозгового кровообращения
ОПП — острое почечное повреждение
ОРИ — острая(ые) респираторная(ие) инфекция(и)
ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии
$ОФВ_1$ — объем форсированного выдоха за 1 секунду
ОХС — общий холестерин
ПМСП — первичная медико-санитарная помощь
ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты
ПГТТ — пероральный глюкозотолерантный тест
ПЭТ-КТ — позитронно-эмиссионная томография с компьютерной томографии
РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РКИ — рандомизированное контролируемое клиническое исследование
РЛ — рак легкого
рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации
РФ — Российская Федерация
САД — систолическое артериальное давление
СГКС — системные глюкокортикостероиды
СД — сахарный диабет.
СД1 — сахарный диабет 1 типа
СД2 — сахарный диабет 2 типа
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
СН — сердечная недостаточность
СНнФВ — СН с низкой фракцией выброса левого желудочка
СНпФВ — СН с промежуточной фракцией выброса левого желудочка
СНсФВ — СН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка
СППВР — система поддержки принятия врачебных решений
СРК — синдром раздраженного кишечника

ССА — синдром старческой астении

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

ССО — сердечно-сосудистые осложнения

ССР — сердечно-сосудистый риск

ТИА — транзиторная ишемическая атака

ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии

УЗИ — ультразвуковое исследование

ФВ — фракция выброса

ФВД — функция внешнего дыхания

ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких

ФНО-α –фактор некроза опухоли-альфа

ФП — фибрилляция предсердий

ФР — факторы риска

ХБП — хроническая болезнь почек

ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания

ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких

ХПР — хронический полипозный риносинусит

ХПН — хроническая почечная недостаточность

ХС — холестерин

ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности

ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности

ХСН — хроническая сердечная недостаточность

ХСНнФВ — ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка

ХСНсФВ — ХСН с сохранной фракцией выброса левого желудочка

ХСНумФВ — ХСН с умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка

ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство

ЧСС — частота сердечных сокращений

ЭКГ — электрокардиография

ЭхоКГ — эхокардиография

CO — оксид углерода

COVID-19 — новая коронавирусная инфекция

HbA_{1c} — гликированный гемоглобин

HR –отношение рисков

IgE — иммуноглобулин класса Е

MMP — матриксные металлопротеиназы

NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид

OR — отношение шансов

RR — относительный риск

SD — стандартное отклонение

TBS — трабекулярный костный индекс (trabecular bone score)

TTR — транстиретин

VO_2max — максимальное (пиковое) потребление кислорода

6 MWD — пройденное за 6 мин расстояние в метрах

ЕОК — Европейское общество кардиологов

РГА — Российская гастроэнтерологическая ассоциация

ЭССЕ-РФ — "Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации"

AASLD — Американская ассоциация по изучению печени (American Association for the Study of Liver Diseases)

ACC — Американская коллегия кардиологии

ADA — American Diabetes Association

AHA — Американская ассоциация сердца

ALEH — Латиноамериканское сообщество по изучению печени (Latin American Association for the study of the liver)

DLCO — Diffusing Capacity Of The Lungs For Carbon Monoxide

EASL — Европейская ассоциация по изучению печени (European Association for the study of the liver)

EASD — Европейская ассоциация по изучению сахарного диабета

ESH — Европейское общество гипертонии

FINDRISC — FINnish Diabetes RIsk Score

FRAX — Fracture Risk Assessment Tool (шкала 10-летней вероятностью переломов

HFSA — Американская ассоциация сердечной недостаточности

IARC–Международное агентство по изучению рака

IDF — International Diabetes Federation

KDIGO — Kidney Disease: Improving Global Outcomes (Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек)

MASLD — Metabolic Dysfunction Associated Steatotic Liver Desease

NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца

ЧАСТЬ 1
Общие вопросы коморбидности

1. Определение понятий

Термин "коморбидность" (от лат. *со* — "вместе" и *morbus* — "болезнь") впервые дан в 1970 г. американским эпидемиологом Feinstein A. R., утверждавшим, что "коморбидность — *это любая отдельная нозологическая форма/единица, существовавшая, существующая или которая может появиться в ходе клинического течения индексного (исследуемого) заболевания у пациента"* [1], т.е. одному заболеванию отводится центральное положение, а другим — второстепенное. Вместе с тем, накопленный за прошедшие десятилетия клинический опыт свидетельствует, что все коморбидные заболевания влияют на течение и исход друг друга, однако степень этого влияния, вероятно, может быть различной [2-4].

В настоящее время *коморбидность* определяется как сочетание у одного больного двух или более хронических заболеваний, этиопатогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени появления вне зависимости от активности каждого из них [3, 5], что подчеркивает принципиально важное положение: коморбидные заболевания терапевтического профиля возникают вследствие сходства или единства отдельных звеньев их этиопатогенеза. На практике существует множество синонимов понятия коморбидности (полиморбидность, мультиморбидность, мультифакториальные заболевания, полипатия, соболезненность, двойной диагноз, плюрипатология), популярного в последние годы.

В отечественной и зарубежной литературе чаще используются два термина: коморбидность и мультиморбидность. В тексте настоящего руководства эти два термина будут использоваться в качестве синонимов [3, 6]. Общепринятой классификации коморбидности не существует. Некоторые авторы выделяют три вида коморбидности: трансиндромальная, транснозологическая и хронологическая. Первые два варианта описывают сосуществование у одного пациента двух и/или более синдромов или заболеваний, патогенетически взаимосвязанных между собой, третий тип характеризует их временное совпадение или временную последовательность [3].

2. Эпидемиологические аспекты коморбидности

Коморбидность — серьезная проблема общественного здоровья и здравоохранения во всем мире в связи с ее ростом в различных группах населения из-за улучшения социально-экономических условий, изменений образа жизни, расширения диагностических возможностей служб здравоохранения, а также в связи со старением населения [7]. Последние десятилетия демографическая ситуация в мире характеризуется увеличением продолжительности жизни населения, особенно в развитых странах. В Российской Федерации (РФ) наблюдаются аналогичные тенденции. К сожалению, рост продолжительности жизни не означает увеличения здоровых лет жизни, поскольку часто сопровождается увеличением заболеваемости, включая сочетанную коморбидную патологию [8, 9].

Опасность значительной распространенности коморбидности определяется высоким уровнем смертности таких пациентов, увеличением потребности в медицинских услугах и увеличением расходов на здравоохранение [7, 10-13]. Как показано Nunes BP, et al. (2016), среди имеющих по крайней мере два заболевания, имеют риск смерти в 2 раза выше, чем среди лиц без коморбидности [12]. Вместе с тем, изучение эпидемиологии коморбидности ограничивается различиями в определениях, количеством включенных в исследования нозологий и другими факторами. Среди важнейших ассоциаций необходимо учитывать пол, возраст, социально-экономический статус пациентов и состояние психического здоровья, а также число консультаций врача-терапевта (врача общей практики (ВОП)), количество выписанных рецептов, а также число госпитализаций [13].

В качестве фактора риска (ФР) коморбидности может рассматриваться старение, которое ассоциируется с большинством коморбидных заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца (ИБС), артериальную гипертония (АГ), сахарный диабет (СД) и другие хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ). Эти сочетания в практике часто встречаются и, кажется, что они хорошо известны, однако причины и прогноз этих ассоциаций изучены недостаточно. В литературе рассматриваются несколько возможных объяснений [14]. Во-первых, как уже сказано, выявляется четкая зависимость между возникновением коморбидности и возрастом пациента, причем с возрастом увеличивается и частота сочетаний заболеваний. Осложнения развиваются обычно в течение 10-20 лет после начала заболевания.

Таким образом, период между началом заболевания и развитием осложнений очень важен для профилактики и лечения пациентов с коморбид-

ностью, так как раннее выявление и лучшее лечение первого заболевания (основного) может эффективно снизить риск развития коморбидности и(или) замедлить ее прогрессирование. Во-вторых, возросшая продолжительность жизни в последние годы в значительной степени объясняется сокращением смертности среди пожилых, особенно от ИБС и мозгового инсульта (МИ) [15]. Однако при увеличении продолжительности жизни лиц с ХНИЗ осложнения могут накапливаться. В-третьих, функциональные возможности организма с возрастом снижаются и пожилые люди становятся более восприимчивы к возникновению и прогрессированию заболеваний, чем молодые. Пациенты с большим числом таких состояний часто нуждаются в дополнительных видах помощи, более интенсивном приеме лекарственных препаратов (ЛП), более углубленном внимании врача и медицинской сестры [13, 16].

По результатам систематического обзора и метаанализа исследований, проведенных за 25-летний период (с 1992 по 2017 гг.), глобальная совокупная распространенность коморбидности составила 33,1% [17]. Однако, в данном метаанализе не рассматривались, изменения коморбидности в динамике и количество патологических состояний на одного пациента за определенный период времени. Учитывая растущую обеспокоенность по поводу увеличения бремени ХНИЗ, понимание распространенности коморбидности среди взрослого населения имеет решающее значение для разработки профилактических стратегий.

В систематическом обзоре и метаанализе выполненном в 2023 г. изучена глобальная и региональная распространенность коморбидности среди взрослого населения и изменения этих показателей с течением времени в местных условиях [18]. Так, в ходе исследований показано, что глобальная распространенность коморбидности среди взрослого населения колебалась от 4,0% до 92,8%. Общая усредненная распространенность коморбидности составила 37,2%. Совокупная доля коморбидности была самой высокой в Южной Америке (45,7%); а самой низкой в Африке (28,2%). Однако в исследованиях, проведенных в Азии, Европе, Северной Америке и Океании, было подсчитано, что общая распространенность коморбидности составляет 35%.

Анализ показал, что общая распространенность коморбидности была выше среди женщин (39,4%) по сравнению с мужчинами (34,8%). Преобладающая коморбидность выявлена среди женщин Южной Америки (50,1%). Коморбидная патология существенно чаще встречалась и в популяции европейских и североамериканских женщин по сравнению с мужчинами. Основываясь на данных, полученных в странах с различным уровнем дохода в разных географических регионах, предполагаемая распространенность коморбидности составила в странах с высоким уровнем дохода и с доходом выше среднего (38,6% и 38,7%, соответственно) и 32,1% в странах с доходом ниже среднего [18].

При учете количества заболеваний, включенных в коморбидность, распространенность составила 44,7%, если в исследованиях рассматривались сочетания ⩾20 заболеваний, 41,3% в исследованиях с 10-19 заболеваниями и 25,0% в исследованиях с 5-9 заболеваниями. Аналогичные тренды выявлены в большинстве исследований эпидемиологических аспектов коморбидности [18, 19].

При включении в число коморбидных заболеваний признаков психического нездоровья, распространенность также увеличивается. Так, в российском исследовании ЭССЕ-РФ ("Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации") было показано, что при учете 17 заболеваний, среднее число болезней на одного больного составило 2,5, а распространенность ИБС (только один диагноз, без сочетанных заболеваний) составила всего 1% [16]. Таким образом, надо помнить, что ХНИЗ имеют длительный период течения, за время которого происходит накапливание сопутствующих состояний, иными словами, коморбидности.

В последние годы было проведено множество исследований для выявления клинических симптомов хронических состояний, в том числе роль количества сочетаний заболеваний и выявление наиболее частых хронических заболеваний и их сочетаний [18-20]. В систематическом обзоре коморбидности показано, что наиболее часто сочетающимися заболеваниями были депрессия, АГ и СД [10]. В другом исследовании коморбидности сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и заболевания обмена веществ были определены как наиболее распространенные ХНИЗ, за которыми следуют расстройства психического здоровья и заболевания опорно-двигательного аппарата [21]. Наиболее распространенными сопутствующими состояниями, как показано в многонациональном перекрестном исследовании неинституционализированных взрослых в возрасте 50 лет и старше, в Финляндии, Польше, Испании, Китае, Гане, Индии, Мексике, России и Южной Африке были АГ, катаракта и артрит [22, 23].

Таким образом, представленные результаты позволяют дать объяснение сочетанным клиническим проявлениям заболеваний и дают актуальную оценку бремени коморбидности. Крайне важно оценить влияние коморбидности на общественное здравоохранение и разработать эффективные и комплексные мероприятия по снижению преждевременной смертности, связанные с этим состоянием.

Вместе с тем, следует подчеркнуть, что проведение метаанализа для оценки глобальной рас-

пространенности является непростой задачей, поскольку в различных исследованиях учитывалось разное количество заболеваний и их комбинаций. Не существует золотого стандарта для количественной оценки коморбидности; определения коморбидности и статистические подходы к оценке распространенности сильно различаются. Однако преимущества создания объединенной оценки множественной сочетанной патологии перевешивает недостатки вариабельности данных.

Подобный подход позволяет оценить глобальную распространенность коморбидности, уровень которой сегодня свидетельствует о необходимости реформирования систем здравоохранения в разных странах с учетом местных условий и факторов. Очевидно, что необходимо всемерно поддерживать максимальное использование имеющихся ресурсов для снижения бремени и негативных последствий эпидемии коморбидности, поскольку почти треть населения планеты страдает от множественной патологии. Более половины взрослого населения всего мира, чаще женщины, в возрасте старше 60 лет имеют те или иные сочетанные патологии. Поэтому страны должны стремиться к увеличению профилактических усилий для снижения бремени коморбидности, в том числе среди пожилых.

3. Медицинские регистры пациентов как метод оценки коморбидности в клинической практике

Медицинские регистры являются признанным подходом изучения мультиморбидности как методология, отвечающая требованиям доказательной медицины, в отличие от баз данных (в том числе и больших). Основными преимуществами регистров являются: соответствие принципу *сплошного включения пациентов* с соответствующими критериями отбора за непрерывный период времени и минимальный объем потерянных данных [4, 24-27].

Медицинские регистры (амбулаторно-поликлинические, госпитальные) позволяют более полно, чем другие методы доказательной медицины, оценить мультиморбидность в клинической практике. Вид регистра, особенности его протокола, качество собранной информации в значительной степени определяют возможности объективного анализа мультиморбидности и репрезентативность полученных данных для различных групп пациентов в амбулаторно-поликлинической и госпитальной практике. Наиболее полный объем данных для анализа мультиморбидности с высоким практическим значением результатов дают проспективные регистры с включением пациентов с несколькими нозологиями, группами и классами заболеваний.

Существуют следующие *возможные варианты оценки мультиморбидности с помощью методологии регистров* и их практическая значимость:

— *определение структуры* мультиморбидности в группах пациентов с отдельными заболеваниями, либо при объединении в критерии включения сразу нескольких болезней, всех нозологий в рамках одного или нескольких классов болезней вплоть до анализа данных всех обратившихся в многопрофильные медицинские учреждения;

— *определение частоты* выполнения должных назначений комбинированной медикаментозной терапии у мультиморбидных пациентов, в том числе в динамике за период наблюдения;

— *оценка исходов и определение ассоциации* мультиморбидности, как независимого прогностического фактора, с риском развития фатальных и жизнеугрожающих событий, госпитализаций и интервенционных вмешательств по экстренным показаниям;

— *оценка прогрессирования* мультиморбидности, нарастания числа и тяжести заболеваний, риска развития неблагоприятных исходов у мультиморбидных пациентов в ходе длительного проспективного наблюдения;

— *моделирование с целью оценки* предполагаемого числа пациентов с основными наиболее частыми и прогностически значимыми вариантами сочетания заболеваний, определения в этих когортах частоты осуществления должной фармакотерапии, числа случаев развития смерти от инфаркта миокарда (ИМ), МИ и других жизнеугрожающих осложнений.

Наиболее значимыми с точки зрения доказательной медицины являются результаты, в том числе и по проблеме мультиморбидности, когда данные регистров и рандомизированных контролируемые клинических исследований (РКИ), эпидемиологических исследований дополняют и подтверждают друг друга.

При анализе научных публикаций отличительными признаками того, что данное исследование является *медицинским регистром* (а не анализом базы данных или работой эпидемиологического профиля), являются указания об этом в названии работы и/или наличие в содержании статьи соответствующих формулировок, характеризующих ее *соответствие требованиям доказательной медицины по созданию регистров*.

Возможности оценки мультиморбидности в медицинских регистрах. Несмотря на то, что регистр теоретически является идеальной моделью для изучения мультиморбидности, на практике эти возможности часто используются недостаточно. Оценка мультиморбидности в ряде регистров часто является непростой задачей. Это объясняется, в первую очередь, тем, что, если в регистре не ста-

вится специальная цель изучения мультиморбидности, высока вероятность того, что данные о сопутствующих заболеваниях в нем могут быть представлены недостаточно или даже отсутствовать. Так, например, в крупный проспективный регистр с включением 12 068 больных, госпитализированных с острым коронарным синдромом (ОКС), были зарегистрированы клинические характеристики больных, применяемое лечение, а также исходы заболевания. Однако знакомство с опубликованными данными исследования показало, что из сопутствующих заболеваний подробно была оценена лишь частота наличия СД, а данные об остальных сопутствующих заболеваниях отсутствовали. Соответственно, оценить вклад мультиморбидности в течение и исходы заболевания в такого рода исследованиях просто не представляется возможным [28]. Дополнительные сложности создает и то, что существуют разные подходы к оценке мультиморбидности.

Описанный выше недостаток особенно характерен для неклинических регистров и в еще большей степени — для крупных баз данных [29]. Кроме того, мультиморбидность достаточно трудно оценить в ретроспективных регистрах, если только в них не ставилась специальная задача оценить сопутствующие заболевания. С другой стороны, нередко данные о мультиморбидности можно определить в тех регистрах, в которых ставилась цель изучения проблем, связанные с полифармацией.

В проспективных клинических регистрах для выявления сопутствующих заболеваний используют данные расспроса больного [30] и/или его осмотра (в том случае, если имеется непосредственный контакт исследователя с больным), а также данные медицинской документации.

Нередко даже в одном регистре отсутствует единый механизм оценки мультиморбидности. Так, например, в крупном регистре, проводившемся в Гонконге, включившем 227 021 лиц старше 18 лет и охватившем 92,3% населения этой провинции Китая, отсутствовал единый механизм выявления сопутствующих заболеваний. При изучении полифармации на независимой выборке из этого регистра, данные о мултиморбидности брали из интервью с больными. Понятно, что такой способ далеко не всегда может дать необходимую полноту и объективность информации [31].

Частота мультиморбидности по данным медицинских регистров. Распространенность мультиморбидности, оцененная с помощью регистров, значительно зависит от того, кто в эти регистры включается. В ряде крупных регистров была оценена распространенность мультиморбидности среди всего взрослого населения. Например, по данным Датского регистра, частота мультиморбидности в популяции лиц старше 18 лет составила 7,1% [32].

С возрастом частота мультиморбидности значительно увеличивается. Поэтому в исследованиях, включающих больных с определенной патологией (в первую очередь, с ССЗ и онкологическими заболеваниями) частота мультиморбидности оказывается значительно выше. Мультиморбидность в значительной степени может зависеть также от региона, в котором проводится исследование, от социально-демографического статуса больных. Так, в исследование, проводившееся на базе крупного регистра в Нидерландах, было включено 5 074 227 человек в возрасте 18-65 лет. Основной целью было определить, как влияют социально-демографические данные больного на частоту выявления мультиморбидности. Оказалось, что мультиморбидность существенно чаще регистрировалась среди безработных, в сравнении с лицами, занятыми на работе [33].

В регистр РЕКВАЗА были включены 3 690 пациентов с АГ, ИБС, хронической сердечной недостаточностью (ХСН), фибрилляцией предсердий (ФП) и их сочетаниями, средний возраст составил 66,2±12,9 лет. Доля лиц с кардиоваскулярной мультиморбидностью была 79,5%, с наличием трех и четырех ССЗ — 49,9% и 13,4%, соответственно [34]. Величина коэффициента мультиморбидности для регистра в целом (отношение числа диагностированных заболеваний к числу пациентов, у которых они были выявлены) составила 2,6 для ССЗ и 4,2 для совокупности всех ССЗ и не-ССЗ.

В ряде регистров изучали частоту выявления мультиморбидности при конкретных заболеваниях. Так, в китайском регистре, посвященным изучению ФП (China-AF) среди пожилых больных старше 65 лет, данные о сопутствующих заболеваниях собирались в момент включения больных в регистр не только с помощью интервью с больными, но и путем анализа доступной медицинской документации. Частота мультиморбидности по данным этого регистра оказалась очень высокой (98%) [35]. На первом месте по частоте регистрации были ССЗ (86,0%), далее шли эндокринные заболевания (60,8%), на третьем месте были заболевания опорно-двигательного аппарата (23,8%). Медиана числа заболеваний по данным этого регистра составила 4.

Сходные результаты о высокой частоте мультиморбидности получены и в исследовании российских авторов, в котором проанализированы данные 3 169 пациентов с ФП (средний возраст 70,9±10,7 лет), включенных в 5 регистров ФП в 5 регионах РФ [36]. Выявлена следующая коморбидная патология: АГ — 90,5% случаев; ИБС — 78,8%; ХСН — 81,1%; ИМ и МИ в анамнезе — по 22,2%; СД — 19,8%; болезни органов дыхания — 17,7%; хроническая болезнь почек (ХБП) — 23,3%; анемия — 6,3%; болезни органов пищеварения — 35,8%; ожирение — 6,8%.

Было отмечено, что в амбулаторных регистрах по сравнению с госпитальными среди пациентов с ФП была больше доля лиц с сочетанием 3-4 ССЗ (98,0% против 81,7%, p<0,0001) и с сочетанием четырех ССЗ из числа ФП, АГ, ИБС, ХСН (89,5% против 58,1%, p<0,0001), а также с хроническими некардиальными заболеваниями (81,5% против 63,5%, p<0,0001). Эти различия, в значительной степени обусловлены тем, что пациенты в амбулаторных регистрах были на 3,5 года старше, чем в госпитальных (73,4±10,9 и 69,9±10,5 лет, соответственно).

Мультиморбидность и исходы заболевания по данным медицинских регистров. Проспективные регистры являются одним из лучших видов исследований, позволяющих отслеживать отдаленные исходы заболевания. Для определения факторов, влияющих на эти исходы, необходимо исключать влияние так называемых смещающих факторов (bias), что является довольно непростой задачей. В настоящее время разработаны статистические подходы, позволяющие существенно уменьшать влияние смещающих факторов, однако невозможно полностью исключить их действие в наблюдательных исследованиях (а регистры являются одним из видов наблюдательного исследования). Поэтому данные о влиянии мультиморбидности на исходы заболевания, полученные в регистрах, содержат определенную вероятность ошибки, причем величина этой вероятности в значительной степени зависит от того, насколько тщательно был спланирован регистр.

Важно, чтобы оценка влияния мультиморбидности на исходы заболевания *заранее планировалась* при создании протокола регистра. Возможно, названные выше факторы определяют ряд противоречий в вопросе о влиянии мультиморбидности на исходы болезни.

Ниже приведена информация об анализе мультиморбидности при различной патологии, полученная *в ряде медицинских регистров*. Более подробная информация изложена в части 2 настоящего руководства.

Мультиморбидность и исходы заболеваний по данным медицинских регистров. Медицинских регистров, в которых оценивалось влияние мультиморбидности на исходы заболевания, относительно немного.

Так, *в регистре "45 and Up",* который проводился в Австралии, данные о сопутствующих заболеваниях собирали при включении в регистр с помощью непосредственного контакта с больным. Целью было изучение 8-летней смертности больных. При включении регистрировали 11 видов заболеваний (рак, ССЗ, СД, МИ, болезнь Паркинсона, депрессия/тревога, астма, аллергический ринит (АР), АГ, тромбозы и заболевания опорно-двигательного аппарата). В исследовании выделяли больных с наличием двух или более заболеваний (1-й тип мультиморбидности, 44,1%) и больных с тремя и более заболеваниями, затрагивающими 3 и более систем организма (2-й тип мультиморбидности, 15,7%) [30]. Всего было включено 251 689 больных. Через 8 лет умерли 25 891 больных. Наиболее частой причиной смерти были рак (34,7%) и ССЗ (50,9%). Больные с мультиморбидностью 1-го типа имели относительный риск (RR) смерти 1,36, а с мультиморбидностью 2-го типа — 1,22. При всех типах мультиморбидности риск смерти увеличивался с возрастом. Таким образом, в данном регистре показано, что оба типа мультиморбидности часто встречались среди населения Австралии, при этом 1-й тип мультиморбидности являлся более точным предвестником риска общей смертности, чем 2-й тип.

В проспективном национальном многоцентровом *регистре The ChiOTEAF*, включение в который началось в 2014 г., компонентами комбинированной конечной точкой были общая смертность, любое тромбоэмболическое осложнение, сердечно-сосудистая смерть, крупные кровотечения [37]. Включенная когорта насчитывала 6 341 человек (средний возраст 74,7±10,7 лет; 39,1% составляли женщины), 4 644 (73,2%) имели мультиморбидность (определяли как наличие двух или более хронических заболеваний), 2 262 (35,7%) человек получали 5 или более ЛП. Многофакторный анализ показал, что мультиморбидность ассоциировалась с повышенным риском развития конечной точки: отношение шансов (OR)=2,04; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,49-2,79; смерти от любой причины (OR 1,82; 95% ДИ: 1,31-2,54), смерти от ССЗ (OR 2,05; 95% ДИ: 1,13-3,69), а также любым тромбоэмболическим осложнением (OR 2,69; 95% ДИ 1,29-5,62), и выраженным кровотечением (OR 2,61; 95% ДИ 1,25-5,45). Полифармация, напротив, ассоциировалась с более низкими показателями общей смертности (OR 0,78; 95% ДИ: 0,63-0,96). Исследователями был сделан вывод о том, что мультиморбидность является независимым предиктором неблагоприятных клинических исходов.

Регистр REPOSI был начат в 2008 г. и включал данные об экстренно поступающих пожилых больных в клиники Италии. В регистре оценивали мультиморбидность и качество назначения ЛП по поводу всех имеющихся заболеваний [38]. Целями регистра были — оценка адекватности сделанных лекарственных назначений, изучение связи между мультиморбидностью и полифармацией, а также оценка таких показателей как госпитальная летальность и вероятность повторных госпитализаций. Кроме того, в этом регистре ставилась задача выявить наиболее частые варианты развития заболеваний у пожилых. Регистр продолжается до сих пор,

он реально фиксирует частоту нерациональных лекарственных назначений, полифармации, необходимости отмены назначений. На основании полученных данных разрабатываются протоколы для практических врачей по оптимизации лекарственной терапии [39].

В *Датском регистре* было проведено исследование по оценке связи мультиморбидности и показателей смертности при 15-летнем проспективном наблюдении [32]. В анализ было включено 3 986 209 лиц в возрасте выше 18 лет. Мультиморбидностью считали наличие у пациента двух или более заболеваний. Ее частота составила 7,1%. Наиболее частым сочетанием было одновременное наличие заболеваний опорно-двигательного аппарата и сердечно-сосудистой патологии (0,4%), причем такое сочетание в 2 раза увеличивало риск смерти от всех причин (OR=2,03). Комбинация неврологических и онкологических заболеваний была менее распространена (0,07%), но приводила к наибольшей смертности (OR=6,35). Сочетание ССЗ и бронхолегочных заболеваний регистрировалось лишь в 0,2% случаев и ассоциировалось с высокой смертностью (OR=5,75).

В *регистре РЕКВАЗА* [40] было определено, что у пациентов с кардиоваскулярной мультиморбидностью по данным проспективного наблюдения имеется значимая ассоциация риска смерти от сердечно-сосудистых причин и наличия: МИ в анамнезе (отношение рисков (HR) 3,37; 95% ДИ 2,25-5,03); СД (HR 2,86; 95% ДИ 1,74-2,85); хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) (HR 1,90; 95% ДИ 1,17-3,08). Фактор наличия ИМ в анамнезе был значимо ассоциирован с более высоким риском развития комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки (смерть от ССЗ, ИМ, МИ) — HR 2,45; 95% ДИ 1,72-3,50.

В *регистр TIGRIS* включали больных (в 2013-2014 гг.) старше 65 лет, перенесших 1-3 года назад острый ИМ [41]. В исследовании участвовали 349 центров из 25 стран мира. Пожилой возраст ассоциировался с числом сопутствующих заболеваний и функциональными нарушениями. После введения поправок было показано, что пожилой возраст был прямо связан с некардиологической смертностью, но не был связан с сердечной-сосудистой смертностью. Наличие мультиморбидности повышало риск сердечной-сосудистой смертности (RR 1,52). Был сделан вывод о том, что мультиморбидность и функциональные нарушения часто встречаются у пожилых больных, перенесших ИМ, они увеличивают вероятность как сердечно-сосудистой, так и не сердечно-сосудистой смерти.

В *регистр РЕГАТА* были включены пациенты, перенесшие ранее ИМ (n=481, медиана давности ИМ на дату включения составила 5 лет), которые наблюдались в течение 6 лет [42]. Значимая ассоциация с риском смерти от всех причин была выявлена для следующей коморбидной патологии: МИ в анамнезе (OR 2,12; 95% ДИ 1,50-2,98), ФП (OR 1,52; 95% ДИ 1,10-2,12), СД (OR 1,53; 95% ДИ 1,11-2,10) и ХОБЛ (OR 1,77; 95% ДИ 1,20-2,62).

В *регистре SWEADHEART* было проведено исследование по оценке влияния мультиморбидности при ОКС на вероятность повторной госпитализации в течение 30 дней и 1 года. В исследование включались пожилые больные (в возрасте старше 70 лет), последовательно поступавшие с диагнозом ОКС. С увеличением возраста частота мультиморбидности возрастала. По мере увеличения степени мультиморбидности возрастала вероятность повторных госпитализаций, причем половина из них была связана с сердечно-сосудистыми осложнениями (ССО), а половина — с кровотечениями [43].

В *регистре Intego* в Бельгии проведено исследование по типу случай-контроль, в который включали больных 60 лет и старше с вновь появившейся ФП. Было показано, что вероятность появления ФП была четко связана с наличием мультиморбидности [44].

В *регистре China AF Registry* были случайно отобраны 500 больных старше 65 лет с ФП. Мультиморбидность определяли как наличие двух или более заболеваний, а полифармацию — как прием пяти или более ЛП. Мультиморбидность выявлялась у большинства больных, она, как правило, сочеталась с полифармацией. Полифармация увеличивала риск потенциально нерациональных лекарственных назначений, но не влияла на риск неназначения показанных ЛП [45].

По данным обобщенного анализа *5 регистров в 5 регионах РФ* (3 169 пациентов с ФП), выявлено, что сочетание трех и более ССЗ имело место в 73,9% случаев. Наиболее частым было сочетание АГ, ИБС, ХСН и ФП — 67,4% случаев, при этом сочетание с хроническими некардиальными заболеваниями (СД, болезни органов дыхания и болезни органов пищеварения, ХБП, анемия, ожирение) было диагностировано в 68,8% случаев [36]. Значимая ассоциация с более высоким риском смерти от всех причин была выявлена для следующей коморбидной патологии: ИМ в анамнезе (RR 1,49; 95% ДИ 1,23-1,79); МИ в анамнезе (RR 2,47; 95% ДИ 2,07-2,95), СД (RR 1,30; 95% ДИ 1,07-1,59); ХОБЛ (RR 1,34; 95% ДИ 1,04-1,73).

В *регистр больных, госпитализированных по поводу сердечной недостаточности* (СН), со сниженной фракцией (ФВ) выброса левого желудочка (ЛЖ), включили 1 924 больных. Терапия, соответствовавшая клиническим рекомендациям (КР), снижала вероятность неблагоприятного исхода, но по мере увеличения степени мультиморбидности ее благоприятный вклад в прогноз заболевания

уменьшался, при этом оставаясь статистически значимым [46].

В *регистре ASIAN-HF* (Asian Sudden Cardiac Death in Heart Failure registry), в который включили 6480 больных с ХСН (1204 больных с сохраненной ФВ ЛЖ) в 2012-2016 гг. были выделены 5 различных групп мультиморбидности. Первичной конечной точкой при проспективном наблюдении была общая смертность или госпитализация по поводу СН в течение 1 года. Больные с пониженной массой тела (МТ) и сопутствующим СД имели самое низкое качество жизни (КЖ), наиболее выраженные симптомы СН и самую высокую вероятность развития первичной конечной точки [47].

Возможности моделирования расчета числа мультиморбидных пациентов, количественной оценки мер по оптимизации лечения и снижения смертности в РФ. Данные регистров, особенно обобщения ряда исследований, дополняющих друг друга, дают возможность рассчитать в масштабах РФ предполагаемое число пациентов с наиболее частыми и прогностически неблагоприятными сочетаниями заболеваний (например, сочетаниями нескольких ССЗ, сочетаниями кардиоваскулярной и хронической некардиальной патологии).

Основой данного алгоритма является сопоставление данных регистров и официальной статистики о числе пациентов с выбранным для анализа заболеванием (условно "основным") с последующим условным предположением о равенстве, как в регистрах, так и в РФ, частоты сочетания "основной" и наиболее значимой коморбидной патологии. Например, зная данные статистики о числе пациентов с ИБС в РФ, а также усредненные данные нескольких регистров о проценте лиц с ИБС, у которых имеется коморбидный СД, и, условно предположив, что в РФ эта доля в процентах является такой же, есть возможность рассчитать предполагаемое число пациентов с сочетанием ИБС и СД в стране в целом.

Кроме того, предположив, что доля умерших за год у данный категории коморбидных больных в РФ и по данным регистров существенно не различается, можно рассчитать для этой когорты предполагаемое число смертей в стране за год. Дополнительно к этому, используя предположение о полной репрезентативности данных регистров клинической практике, для данных когорт пациентов в РФ можно определить предполагаемую частоту должного назначения прогностически значимой медикаментозной терапии, а также снижение риска смерти за счет повышения этой частоты и ожидаемого числа спасенных жизней за год.

Так, в комплексном алгоритме расчета социально-экономического ущерба, обусловленного ХСН в РФ, были использованы в том числе и результаты обобщения данных 5126 пациентов с ХСН, включенных в 8 регистров сердечно-сосудистой патологии в 6 регионах страны [48].

В другой работе для мультиморбидных пациентов с ХОБЛ были сопоставлены данные официальной статистики и обобщенная информация 11 регистров (всего 28624 человека с сердечно-сосудистой патологией, которая в 1955 случаях сочеталась с ХОБЛ). Результаты были использованы в комплексном расчете прогнозируемого социально-экономического бремени ХОБЛ в РФ в 2022 г., которое было оценено как 428,5 млрд руб. с учетом новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и 378,9 млрд руб. без учета этого фактора [49].

Краткая информация о прогностических индексах коморбидности (мультиморбидности). В настоящее время опубликована информация о создании *более чем 50 прогностических индексов коморбидности (мультиморбидности)*. Однако, практическая их значимость и применимость к большому числу различных вариантов мультиморбидности ограничены. Следует отметить, что большинство этих индексов создано *на основании анализа баз данных, а не регистров*, что подтверждается названиями и содержанием публикаций, в которых исследования не позиционируются как медицинские регистры.

Одним из первых и наиболее цитируемых является *индекс коморбидности Чарльсон*, разработанный в 1987 г. [50]. Этот индекс был создан на основании данных 604 пациентов, госпитализированных в многопрофильный стационар, с оценкой исходов в течение только одного года. В тексте публикации нет убедительной информации, дающей основание считать это исследование регистром. Существуют многочисленные публикации о применении данного индекса [51]. В определенной степени обоснованным является использование этого индекса для прогнозирования исходов в течение года после госпитального лечения. Однако необходимо отметить существенные *недостатки, ограничивающие возможности применения данного индекса* для оценки риска смерти за более длительный период, в частности за 10 лет наблюдения. Валидация индекса проводилась только на когорте женщин, наблюдавшихся в течение 10 лет после операции по поводу рака груди, при этом длительность наблюдения основной когорты ограничилась одним годом. К недостаткам индекса следует также отнести отсутствие в шкале таких факторов как мужской пол, наличие ИБС со стенокардией напряжения 3-4 функционального класса, ФП, АГ, отсутствие детализации тяжести ХСН и т.д. Вызывают также сомнение некоторые особенности балльной шкалы, где факту перенесенного ИМ присваивается всего один балл, злокачественным опухолям без метастазов, лейкозам и лимфоме всего 2 балла, в то время как умеренной болез-

ни почек — 2 балла, умеренной болезни печени — 3 балла, наличию СПИДа — 6 баллов.

Подтверждением недостаточной информативности вышеуказанной шкалы является создание ряда *модифицированных индексов Чарльсон,* имеющих некоторые преимущества, но только у отдельных групп пациентов, и не нашедших широкого применения, а также разработка большого числа других индексов, преимущественно для оценки прогноза у когорт мультиморбидных пациентов с отдельными заболеваниями (либо в рамках нозологических групп). Число нозологий, анализируемых при создании индексов, колеблется от 10 до 100 и более, а число пациентов от нескольких сотен до миллиона и более.

В качестве примера приведем исследование Holman CDJ, et al., 2005 [52]. В этом исследовании авторы из Австралии опубликовали данные о многоцелевой прогностической шкале коморбидности, основанной на информации о наличии 102 заболеваний (в соответствии с МКБ-9 и из перечня значимо ассоциированных с более высоким риском смерти за год) у 1 118 989 человек, обратившихся за медицинской помощью, включая психиатрическую, а также по организационным вопросам. Прогностические возможности этой шкалы, проанализированные для когорт пациентов с бронхиальной астмой (БА), ИМ, мастэктомией, хирургическим лечением по поводу аденомы простаты и с психиатрической патологией, не отличались от таковых для индекса Чарльсон по отношению к показателю смертности за год, но были лучше при прогнозировании длительности пребывания в стационаре и частоты повторной госпитализации за период 30 суток. Данное исследование, не являющееся регистром, служит наглядным примером того, что использование большого перечня различных заболеваний, несмотря на весьма значительное число пациентов, не дает значимых преимуществ с точки зрения прогностической значимости (в данном исследовании число различных вариантов сочетаний среди 102 заболеваний превосходило даже столь большое число пациентов).

Более оптимальным является использование меньшего числа нозологий из ограниченного числа профилей патологии, но с наибольшей прогностической значимостью каждого из них и при этом с достаточно полным объемом информации по всем базовым показателям анамнеза, клинического, функционального и метаболического статуса (>80%, что соответствует требованиям по созданию регистров).

В заключении следует подчеркнуть, что необходимы дальнейшие обобщающие исследования по стандартизации подходов к созданию индексов мультиморбидности в строгом соответствии с требованиями доказательной медицины.

4. Мультиморбидность в рандомизированных контролируемых исследованиях

РКИ, как известно, являются "золотым стандартом" доказательств в современной медицинской науке. РКИ, однако, не лишены ряда недостатков. Одним из них является вопрос о репрезентативности включаемых в РКИ больных. То, насколько типичны для популяции больные, включаемые в РКИ, имеет огромное значение для клинической практики, поскольку один из принципов доказательной медицины гласит, что результаты, полученные в конкретном РКИ, могут относиться только к таким же больным, которые участвовали в РКИ [53]. Это имеет особое значение при трактовке результатов крупных РКИ, в которых изучаются новые ЛП, так как их результаты быстро вносятся в КР и начинают применяться на практике.

Принято считать, что больные, участвующие в РКИ, не полностью соответствуют больным, встречающимся в реальной клинической практике. В первую очередь, это объясняют тем, что в РКИ нечасто включают пожилых больных, а также больных с несколькими сопутствующими заболеваниями (мультиморбидностью) [54]. Это считается одним из основных недостатков РКИ. Наличие мультиморбидности в принципе может накладывать отпечаток на выраженность эффекта изучаемого вмешательства, однако этот вопрос не может считаться достаточно изученным.

Отмеченные недостатки РКИ, однако, далеко не всегда подкрепляется какими-либо объективными данными. Отчасти это объясняется тем, что репрезентативность больных, участвующих в РКИ, часто трудно оценить из-за отсутствия в публикациях конкретных данных. Нередко в публикациях не приводятся критерии исключения больных, что также не позволяет оценить степень мультиморбидности [55]. Кроме того, нет единых подходов к тому, как оценить "типичность" больного, включенного в РКИ [56].

О репрезентативности включенных в РКИ больных нередко судят по доле исключенных при скрининге больных (однако далеко не всегда такие данные имеются). Так, один из анализов ряда РКИ показал, что в четверти проанализированных исследований, в которых такие данные были доступны, исключались ~90% больных; более чем в половине исследований исключались более трех четвертых больных. Поводом для исключения в основном был пожилой возраст больных, наличие сопутствующих заболеваний, полифармация [56]. Анализ 50 РКИ, изучавших ЛП из разных областей медицины, в которых четко сообщалось о критериях включения и исключения, показал, что в более чем в половине РКИ не включались более половины проскринированных больных [57]. Даже в РКИ, специально посвященных изучению пожилых,

часть больных не включается по объективным причинам (невозможность контакта с врачом, нахождение в домах престарелых и пр.) [59].

В систематическом обзоре, включившем индивидуальные данные больных из 116 РКИ, спонсированных фармацевтическими компаниями (всего 122 969 больных), в которых изучались новые ЛП, было показано, что коморбидность и мультиморбидность достаточно часто встречались в популяции РКИ, однако в обычной популяции (2,3 млн человек) частота коморбидности и мультиморбидности была достоверно выше, чем в популяции РКИ [60].

Во многих РКИ, сравнивавших интенсивный и стандартный контроль гликемии у больных с СД, не включались больные старше 80 лет, что делает результаты этих РКИ малоприменимыми к пожилым больным. Авторы одного из анализов таких исследований в Великобритании пришли к выводу, что в РКИ у больных с СД 2 типа (СД2), в которых изучалась эффективность гипогликемического контроля, отмечалась сниженная внешняя валидность по сравнению с популяцией больных СД. В частности, это касалось возраста больных, что может косвенно свидетельствовать о более низкой степени мультиморбидности у участников РКИ [61]. Похожая ситуация была выявлена и в отношении больных с болезнью Альцгеймера, участвовавших в РКИ [62]. Многие РКИ, посвященные ХСН, также не сообщают об исходной частоте мультиморбидности. Интересно, что в РКИ, изучавших ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (ХСНнФВ), сообщалось о наличии коморбидности чаще (51%), чем в РКИ, изучавших ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (ХСНсФВ) (27%). Среди РКИ, приводивших данные о мультиморбидности у больных с ХСН, к последней относились АГ (63%), ИБС (44%), гиперлипидемия (48%), СД (33%), ХБП (25%), ФП (25%) [63].

Нельзя не признать, однако, что в ряде РКИ, изучавших сердечно-сосудистые ЛП, выраженность мультиморбидности оказалась больше, чем в реальной клинической практике. Так, в РКИ с прямыми пероральными антикоагулянтами (ПОАК), в первую очередь в исследовании ROCKET-AF [64], включались больные с достаточно тяжелым течением заболевания и высокой степенью мультиморбидности. По некоторым показателям мультиморбидности больные, включенные в это исследование, превосходили больных в общей популяции. Вследствие этого частота кровотечений на фоне применения ПОАК в РКИ оказалась даже большей, чем в наблюдательных исследованиях, в которые включались больные из реальной популяции больных [65, 66]. Аналогично, в исследование COMMANDER-HF включались больные с очень высокой степенью мультиморбидности, явно превышающей популяционные показатели, что нашло отражение в очень высоких показателях смертности больных в этом исследовании (>30%) [67].

Многие считают, что для получения истинных представлений о мультиморбидности включаемых в РКИ больных, необходимо проводить метаанализы, включающие индивидуальные данные больных. Однако такие данные доступны далеко не всегда [58]. Иногда высказывается мнение, что необходимо призывать исследователей, проводящих РКИ, представлять данные анализа в подгруппах больных, в частности, имеющих мультиморбидность. Следует заметить, однако, что такой анализ результатов РКИ может быть некорректным с позиций доказательной медицины.

При планировании РКИ желательно предусматривать включение больных с мультиморбидностью. Для этого требуется совершенствование процесса отбора больных в РКИ. С этой целью можно использовать существующие на данный момент медицинские регистры, что значительно повысит репрезентативность включенных в РКИ больных.

Таким образом, в большинстве (но не во всех) РКИ больные с мультиморбидностью представлены недостаточно. Поэтому клиницисты должны с осторожностью переносить данные, полученные в РКИ, в КР, при этом обязательно надо стараться учитывать репрезентативность участвовавших в них больных в отношении мультиморбидности.

5. Социально-экономическое значение коморбидности

Коморбидность в настоящий момент является одной из наиболее актуальных проблем для систем здравоохранения во всем мире: она стоит не только перед развитыми странами с высокой долей пожилого населения, но и перед странами со средним и низким уровнем дохода, что объясняется в том числе высокой распространенностью ФР ХНИЗ в этих странах [68, 69].

Наличие у пациентов нескольких заболеваний обуславливает их высокую потребность в услугах здравоохранения. В исследовании, использовавшем данные о репрезентативных выборках населения 16 европейских стран старше 50 лет, была показана статистически значимая связь между числом хронических заболеваний у пациента и частотой оказания ему амбулаторной или стационарной помощи вне зависимости от страны его проживания [70].

В то же время ведение пациентов с коморбидными заболеваниями обычно сложнее, чем ведение пациентов только с одним заболеванием, требует индивидуального подхода и, как правило, длится дольше, что приводит к значительно более высоким медицинским затратам [71, 72]. Исследователями был доказан статистически значимый рост затрат на ведение хронического заболевания при увеличе-

нии у пациентов значения индекса коморбидности Чарльсон [73].

В результате реальная сумма затрат со стороны системы здравоохранения на ведение двух коморбидных ХНИЗ превышает арифметическую сумму затрат на ведение этих заболеваний по отдельности — это явление получило название "супераддитивность". Например, при анализе сведений о медицинской помощи, включая лекарственную терапию, оплачиваемой за счет национальных страховых фондов во Франции, годовые затраты на лечение одного пациента с СД при отсутствии коморбидности составили €1776, при наличии коморбидного ССЗ эти затраты увеличивались до €2634. Аналогично средние годовые затраты на ведение ССЗ у пациента без других ХНИЗ составили €1828 и увеличивались до €2687 в случае наличия у этого пациента коморбидного СД [74].

Схожие результаты были получены и в других странах: исследователями в Новой Зеландии было показано, что средние годовые затраты на оказание медицинской помощи женщине 60-64 лет, у которой одновременно имеется ССЗ и хроническое заболевание легких или печени или почек, на $2,456 выше, чем сумма затрат на ведение этих заболеваний по отдельности [75].

В то же время нужно отметить, что исследования, изучавшие затраты, обусловленные коморбидными заболеваниями, относительно немногочисленны и существенно различаются по методологии и по изучаемым комбинациям заболеваний, что затрудняет совместный анализ их результатов, чтобы, например, выделить наиболее затратные варианты. Авторам, выполнившим систематический обзор и мета-анализ результатов данных исследований, удалось продемонстрировать взаимосвязь между величиной внутреннего валового продукта на душу населения в стране и величиной затрат на коморбидность [76]. Наиболее дорогостоящей комбинацией, среди 11 наиболее часто исследуемых по результатам систематического обзора, стало сочетание онкологического заболевания (в первый год после постановки диагноза) и психического заболевания — 85820 международных долларов, на втором месте оказался СД в сочетании с ССЗ (37090 международных долларов), чуть меньше затрат (36840 международных долларов) требовало хроническое заболевание органов дыхания с коморбидным психическим заболеванием, далее шло сочетание заболевания органов дыхания и ССЗ (35070 международных долларов) [76].

Однако экономический ущерб, возникающий вследствие коморбидности, не ограничивается только значительными медицинскими затратами. Пациенты с коморбидными заболеваниями вынуждены тратить много времени на лечение, в то время как их способность функционировать и выполнять трудовые, семейные и общественные обязанности существенно ограничены имеющимися заболеваниями, что приводит к возникновению высоких экономических потерь вне системы здравоохранения.

В ряде проспективных исследований было показано, что у работающих, имеющих коморбидные хронические заболевания, значительно выше риск абсентизма[1], а также у них выше продолжительность отсутствия на работе вследствие заболевания [77].

Проблема коморбидных заболеваний, их влияния на утрату трудоспособности и, соответственно, обусловленный этим экономический ущерб актуальна и для лиц молодого возраста. В австралийском проспективном исследовании было показано, что в когорте лиц в возрасте 22 лет у 53,1% участников имелось 2 или более заболевания, чаще всего встречались аллергии, респираторные заболевания, заболевания опорно-двигательного аппарата, болезни органов чувств, нарушения сна и др. При этом была показана статистически значимая зависимость между числом заболеваний и утратой трудоспособности, измеренной как часы абсентизма и презентизма[2]. Наибольшие потери были связаны с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, нарушениями сна, психическими и неврологическими заболеваниями, что объяснялось их относительно высокой распространенностью и выраженным влиянием на трудоспособность. Такой набор патологий существенно отличается от наблюдаемого у работающих более старшего возраста, что подчеркивает необходимость дифференцированного подхода при разработке соответствующих профилактических вмешательств [78].

В обзоре, подготовленном Кокрановским сообществом и опубликованном в 2021 г., делается вывод, что сохраняется неопределенность по поводу эффективности вмешательств для пациентов с коморбидными заболеваниями, в основном из-за малого числа рандомизированных клинических испытаний в этой области и их смешанных результатов. Также авторы обзора отмечают значительную ограниченность данных о сопутствующих затратах [79]. Таким образом, на настоящий момент оценка экономической целесообразности реализации подобных вмешательств чрезвычайна затруднена.

В то же время, учитывая супераддитивность медицинских затрат для коморбидных хронических заболеваний, можно предположить высокую

[1] Абсентизм — отсутствие на рабочем месте, часто без формального обоснования (например, без оформления больничного листа).

[2] Презентизм — снижение производительности труда вследствие плохого самочувствия.

экономическую целесообразность с этой точки зрения продвигаемых на настоящий момент мер первичной профилактики ХНИЗ. Так, в модели, построенной французскими исследователями было показано, что если бы удалось полностью элиминировать все случаи СД, то помимо полного сокращения всех затрат на его лечение, также удалось бы существенно снизить затраты на лечение ХБП и ССЗ, за счет исчезновения дополнительных затрат на лечение данных заболеваний при коморбидном диабете [74].

6. Организационные аспекты ведения коморбидных пациентов в первичной медико-санитарной помощи

В РФ первичная медико-санитарная помощь (ПМСП) пациентам с ХНИЗ, в том числе и при коморбидной патологии. оказывается в медицинской организации (МО) или ее структурном подразделении по месту жительства (пребывания) пациента по территориально-участковому принципу врачами-терапевтами участковыми, ВОП (семейными врачами) при взаимодействии с врачами-специалистами по профилю заболевания (кардиологами, неврологами, ревматологами, эндокринологами, пульмонологами, гастроэнтерологами и др.), что предполагает формирование междисциплинарного подхода при планировании оказания медицинской помощи и ведении пациентов, в том числе с учетом наличия у них коморбидных заболеваний и состояний [4].

Формат и порядок реализации междисциплинарного подхода к ведению хронических больных, особенно при сочетанной патологии, определяются исходя из следующих принципов и базовых условий:

- Наличие клинически выраженных коморбидных заболеваний или состояний, при которых необходимы консультации врачей-специалистов (кардиолога, эндокринолога, гастроэнтеролога, ревматолога и др.) для решения вопроса о дальнейшем обследовании, назначении и коррекции терапии коморбидного заболевания;
- Отсутствие клинически выраженного коморбидного заболевания, при котором консультация специалиста и дополнительная терапия не требуются;
- Необходимость определения тактики ведения пациента с основным заболеванием с учетом выявленных у него коморбидных заболеваний;
- При наличии клинически выраженных коморбидных заболеваний или состояний, а также высокого или очень высокого расчетного риска развития осложнений, при котором лечение основного заболевания проводится параллельно с учетом коморбидного заболевания, а также с профилактикой осложнений, связанных с лекарственной терапией основного заболевания;
- При отсутствии клинически выраженного коморбидного заболевания, умеренном или низком расчетном риске связанных с ним осложнений, при котором специальная профилактика не требуется;
- При необходимости контроля коморбидной патологии при лечении основного заболевания.

Врач первичного звена должен четко представлять прогноз заболеваний, который является основой формирования плана лечебных и профилактических мероприятий, проводить интегральную оценку состояния пациента с использованием индекса коморбидности [50], а также использовать в своей работе мультидисциплинарный подход, предполагающий взаимодействие с различными врачами-специалистами по профильным заболеваниям. Разумеется, при каждой патологии используется особый набор специалистов и методов вторичной профилактики, при этом целями мультидисциплинарной команды должно быть обеспечение принятия сбалансированных решений по персонализированному ведению пациента и текущему медицинскому наблюдению на многопрофильной основе.

В последние годы при ведении хронических больных[3] предлагается также использовать рациональные модели на основе формирования функциональных групп медицинских работников (врачей, медсестер), в задачи которых будет входить составление индивидуальных планов ведения (амбулаторной помощи) больных с хроническими заболеваниями, обеспечивающих реализацию ориентированных на человека и его потребности комплекса лечебных, диагностических, профилактических, реабилитационных, социальных мер по контролю за больными на протяжении всей жизни.

Реализация новой организационной технологии комплексной помощи хроническим больным предполагается на базе структурного подразделения амбулаторно-поликлинического учреждения, обладающего лечебно-реабилитационными и кадровыми возможностями, выполняющего функции отделения хронических болезней. Технология предполагает обеспечить максимальную доступность и комплексность медицинской помощи для пациентов при междисциплинарном подходе и координации, создание условий для интеграции профилактической, лечебной и социальной помощи, дифференциацию объема и видов помощи с учетом риска осложнений и обострений в создаваемых отделениях хронических больных. Вместе с тем, с учетом предлагаемых функциональных задач данного отделения, структуры и состава сотрудников, потребуется внесение изменений в отдельные нор-

[3] Мишина О. С. Организация медицинской помощи хроническим больным на протяжении всей жизни. Методические рекомендации. М.: РИО ЦНИИОИЗ МЗ РФ, 2016 г. 40 с.

мативные правовые документы, а также оценка целесообразности подобных организационных решений.

В 2017 г. Общероссийская общественная организация Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей), представила КР "Коморбидная патология в клинической практике" [3], в которых впервые рассматриваются вопросы коморбидности сердечно-сосудистой патологии, СД, заболеваний печени, опорно-двигательного аппарата, особенности патологии у лиц пожилого и старческого возраста, проблемы рационального использования ЛП и приверженности терапии коморбидного больного.

Обзор организационных технологий ведения хронических больных в амбулаторных условиях показывает, что наиболее перспективные модели реализуются при координации медицинской помощи первичным звеном, ориентированным на потребности пациентов, на улучшение их здоровья, а также учитывающий соотношение затрат системы здравоохранения и результатов лечения [80].

В 2022 г. были утверждены методические рекомендации[4] по организации приоритизации пациентов в рамках диспансерного наблюдения (ДН), содержащие, в том числе, подходы к определению групп коморбидных пациентов для проактивного приглашения на диспансерный прием, базирующиеся на оценке риска преждевременной смертности при сочетании заболеваний, относящихся к ХНИЗ, в первую очередь, ССЗ, СД, болезни органов дыхания, болезней почек, а также их осложнений. Для формирования группы был разработан алгоритм, учитывавший комбинацию заболеваний в соответствии с кодами МКБ-10:

Группа 1 — основной диагноз: I20-I25 ишемические болезни сердца; I10-I11, I12-I13 гипертензивные болезни; I60-I69 цереброваскулярные болезни;

Группа 2 — сопутствующие заболевания: E10-E11 сахарный диабет; J44.0-J44.9 хроническая обструктивная легочная болезнь; N18.1-N18.9 хроническая болезнь почек, гипертензивная болезнь с поражением почек;

Группа 3 — осложнения заболеваний: I50.0-I50.9 недостаточность сердечная; I48-I49 нарушение ритма; I44-I45 нарушения проводимости; I27.9 сердце легочное хроническое; J18.2 гипостатическая пневмония; N18.9 недостаточность почечная; N19 уремия; R02 гангрена; J98.4 недостаточность легочная; J43.9 эмфизема.

ДН коморбидных пациентов осуществляется в шесть шагов:

Шаг 1 — Формирование приоритетной группы коморбидных пациентов при проведении ДН.

Шаг 2 — Проактивное приглашение пациентов на диспансерный прием в рамках ДН (в МО или организация диспансерного приема на дому).

Шаг 3 — Формирование МО плана проведения ДН в соответствии с записью пациентов из поименного списка приоритизации.

Шаг 4 — Непосредственное проведение диспансерного приема пациентов.

Шаг 5 — Завершение проведения диспансерного приема.

Шаг 6 — Анализ результатов диспансерного приема.

Наиболее значимые организационные и управленческие технологии ведения пациентов с ХНИЗ, в том числе пациентов с коморбидными заболеваниями и состояниями, позволили сформировать *библиотеку лучших практик*.

В качестве примера можно привести программу оказания медицинской помощи и введения пациентов с множественными хроническими заболеваниями, реализованную в 2017 г. в *г. Москве*[5] [81], ориентированную на пациентов старше 60 лет, имеющих не менее трех хронических заболеваний (АГ, ИБС, хроническая ишемия мозга в результате перенесенного МИ, СД2, БА, ХОБЛ), демонстрирующая, что при выделении отдельного врача-терапевта, обслуживающего ~400-500 пациентов и осуществляющего комплексное ведение пациента с динамическим наблюдением всех его заболеваний:

— увеличивается время на прием пациентов (40 мин на первичный прием и до 30 мин на повторный прием);

— значительно расширяются функции врачей и медицинских сестер;

— снижается частота вызовов скорой и неотложной медицинской помощи;

— значительно повышается эффективность использования ресурсов системы здравоохранения.

Совершенствование подходов к оптимизации процесса ДН пациентов с ХНИЗ и ФР их развития предложено в *Кировской области*. Реализация проекта, построенного на принципе рациональной маршрутизации пациента (исключение регистратуры, включение в процесс доврачебного кабинета с целью выдачи направлений, предварительной записи на исследования и осмотры), позволила

[4] Драпкина О. М., Дроздова Л. Ю., Фисенко В. С. и др. Методические рекомендации по организации приоритизации пациентов в рамках диспансерного наблюдения. М.: ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, 2022, 42 с.

[5] Приказ Департамента здравоохранения г. Москвы от 12.01.2017 г. № 8 "О реализации мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам старших возрастных групп с множественными хроническими заболеваниями в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы, ПМСП".

увеличить охват пациентов с ХНИЗ ДН, сократить сроки ожидания пациентом диспансерного приема, уменьшить нагрузку на врача-терапевта участкового.

Аналогичный принцип использован в организации работы с пациентами с ХНИЗ, находящимися на ДН в *Ставропольском крае*. Модель ДН состояла в открытии кабинета ДН в отделении медицинской профилактики поликлиники, функциями которого являлись управление потоками пациентов с ХНИЗ, минуя регистратуру, корректировка лечения, консультирование, выписка льготных рецептов и направлений на госпитализацию, реабилитацию.

В *Ханты-Мансийском автономном округе — Югре* для данных целей также были созданы централизованные кабинеты ДН, в задачи которых входили планирование диспансерных явок в разрезе врачей-специалистов и врачебных участков, внедрение программного обеспечения для планирования и контроля, реализации проектов "кардиолиния" (сопровождение пациентов с ИБС, обеспечение ЛП), "кардиоконсьерж" и "онкоконсьерж" (сопровождение пациентов с ХСН и с подозрением на злокачественное новообразование (ЗНО), соответственно).

Для повышения доступности медицинской помощи и качества *ДН за пациентами с ХНИЗ* в ряде субъектов РФ также *используются телемедицинские технологии* и дистанционные консультирования. Так, в *Тюменской области* создан Центр ДН пациентов с ХНИЗ для дистанционного наблюдения с использованием телемедицинских технологий, внедрена практика дистанционной выписки рецептов на льготные ЛП в формате электронного документа с передачей в аптечную организацию.

В *Ульяновской области* в рамках проекта "Почтальоны здоровья" с августа 2020 г. проводятся дистанционные консультации пациентов с ХНИЗ, состоящих на диспансерном учете, с целью мониторинга состояния их здоровья, обеспечения непрерывной связи между врачом и пациентом в онлайн-режиме для получения рекомендаций и корректировки назначенного лечения.

Организационно-управленческая модель эффективного ДН за пациентами с ХНИЗ в *Пензенской области* построена на оптимизации функциональных задач и перераспределении обязанностей между врачебным и средним медицинским персоналом, а в *Республике Мордовия* — на соблюдении принципа приоритизации пациентов, основные положения которой сводятся к формированию трех групп приоритета (группа 1 — основной диагноз; группа 2 — сопутствующие заболевания; группа 3 — осложнения заболеваний), проактивному приглашению пациентов с последующей оценкой обратной связи от пациентов.

6.1. Подходы к приоритизации коморбидных пациентов при проведении диспансерного наблюдения в Российской Федерации

"Диспансерное наблюдение представляет собой проводимое с определенной периодичностью необходимое обследование лиц, страдающих хроническими заболеваниями, функциональными расстройствами, иными состояниями, в целях своевременного выявления, предупреждения осложнений, обострений заболеваний, иных состояний, их профилактики и осуществления медицинской реабилитации указанных лиц"[6].

Критически важным в процессе ДН является *достижение целевых значений показателей состояния здоровья* в соответствии с КР.

ДН осуществляется:

— врачом-терапевтом, врачом-терапевтом участковым, врачом-терапевтом участковым цехового врачебного участка, ВОП (семейным врачом);

— врачом специалистом;

— врачом по медицинской профилактике (фельдшером) отделения (кабинета) медицинской профилактики или центра здоровья;

— фельдшером (акушером) фельдшерско-акушерского пункта, фельдшером фельдшерского здравпункта (в случае возложения на них руководителем МО отдельных функций лечащего врача).

По данным регистров ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России наиболее высокие показатели смертности среди пациентов, состоящих на ДН, отмечаются у коморбидных пациентов. Наиболее высокий риск — у пациентов с сердечно-сосудистой коморбидностью, а также у пациентов с сочетанием ССЗ и других ХНИЗ. Это диктует необходимость актуализации подходов к проведению ДН пациентов с ХНИЗ с целью повышения его эффективности и снижения смертности.

Процесс приоритизации необходимо начать с актуализации списка пациентов, подлежащих ДН, из числа застрахованных лиц, с учетом сведений об оказанной им медицинской помощи, на основании счетов-реестров в разрезе МО, имеющих прикрепленное население, для выделения приоритетной группы коморбидных пациентов для прохождения ДН.

Приоритетная группа коморбидных пациентов для проактивного приглашения на диспансерный прием. Формирование приоритетной группы коморбидных пациентов для проактивного приглашения на диспансерный прием основывается на оценке риска преждевременной смертности, в основе которой лежит сочетание ХНИЗ, в первую очередь,

[6] Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" Часть 5 статьи 46 (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011, N 48, ст. 6724; 2016, N 27, ст. 4219).

Таблица 1

Группы заболеваний в соответствии с кодами МКБ-10
для формирования приоритетной группы коморбидных пациентов

Группа 1	Группа 2	Группа 3
Основной диагноз	Сопутствующее заболевание	Осложнения заболеваний
I20-I25 Ишемические болезни сердца I10-I11; I12-I13 Гипертензивные болезни I60-I69 Цереброваскулярные болезни	E10-E11 Сахарный диабет J44.0-J44.9 Хроническая обструктивная легочная болезнь N18.1-N18.9 Хроническая болезнь почек, гипертензивная болезнь с поражением почек	I50.0-I50.9 Недостаточность сердечная I48-I49 Нарушение ритма I44-I45 Нарушения проводимости I27.9 Сердце легочное хроническое J18.2 Гипостатическая пневмония N18.9 Недостаточность почечная N19 Уремия R02 Гангрена J98.4 Недостаточность легочная J43.9 Эмфизема

ССЗ, СД, болезни органов дыхания, болезней почек, а также их осложнений. Необходимо учитывать, что в наибольшей степени высокий риск обусловлен наличием ССЗ и сердечно-сосудистой коморбидностью.

Для формирования группы коморбидных пациентов разработан алгоритм, который учитывает комбинацию заболеваний в соответствии с кодами МКБ-10. К группам диагнозов, обуславливающих высокий риск смерти, целесообразно относить любое сочетание сопутствующих заболеваний и осложнений с основным диагнозом (а также сочетание нескольких диагнозов из группы основных), из указанных в таблице 1.

Учитывается сочетание диагнозов в соответствии с кодами по МКБ-10, из числа входящих в группы 1, 2 или 3, *в одном из трех вариантов:*

1 группа 1 + группа 2 *или* группа 3,
2 группа 1 + группа 2 + группа 3,
3 два и более заболеваний из группы 1.

Целесообразно также ранжировать риск пациентов, перенесших ОКС, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) и/или транзиторную атаку (ТИА) по времени, прошедшему с момента события:

— пациенты, которые перенесли ОКС, ОНМК и/или ТИА *в срок до года — имеют наибольший риск*;

— пациенты, которые перенесли ОКС, ОНМК и/или ТИА *в срок более года*.

В соответствии с годовым планом, в первую очередь, проактивно приглашаются на диспансерный прием коморбидные пациенты, перенесшие сердечно-сосудистые и мозговые катастрофы в срок до года, далее коморбидные пациенты, перенесшие вышеуказанные события более года назад, затем — остальные пациенты из приоритетной группы коморбидных пациентов, соответствующие критериям приоритизации.

Необходимо отметить, что пациенты, не отнесенные к приоритетным группам коморбидных пациентов, и подлежащие ДН по профилю имеющегося заболевания, проходят ДН в установленном порядке в рамках действующих нормативных правовых актов.

Этапы проведения ДН с учетом формирования приоритетной группы коморбидных пациентов. Данный процесс состоит из 6 шагов:

Шаг 1. Формирование приоритетной группы коморбидных пациентов при проведении ДН.

Ежеквартально орган государственной власти субъекта РФ в сфере охраны здоровья совместно с МО, территориальным фондом обязательного медицинского страхования, страховыми МО формируют поименные списки приоритетной группы пациентов для проактивного приглашения на диспансерный прием в соответствии с указанным раннее алгоритмом: принципом формирования приоритетной группы коморбидных пациентов и категорией риска.

Шаг 2. Проактивное приглашение пациентов на диспансерный прием в рамках ДН (в МО или организация диспансерного приема на дому).

С целью стандартизации процесса разработан скрипт приглашения приоритетной группы коморбидных пациентов на диспансерный прием.

Проактивное приглашение пациентов может проводиться посредством смс-рассылки и/или телефонного разговора. Важным является возможность записи пациента на диспансерный прием в соответствии с доступными источниками записи в дистанционном формате (по телефону, посредством региональной медицинской информационной системы (МИС), в личном кабинете на едином портале государственных услуг и др.).

Данный шаг реализуется при участии МО, к которой прикреплены пациенты из поименного списка приоритизации. К реализации данного шага также могут привлекаться страховые МО.

К проактивному приглашению пациентов путем телефонного звонка должен преимущественно привлекаться немедицинский персонал (в рамках МО). В случае отсутствия данной категории работников — младший или средний медицинский персонал.

Следует отметить, что в соответствии с порядком проведения ДН за взрослыми в рамках первого диспансерного приема (осмотра, консультации) в текущем году организуется проведение профилактического медицинского осмотра (для лиц с 18 до 39 лет проводится диспансеризация 1 раз в 3 года, с 40 лет — ежегодная диспансеризация).

В соответствии с порядком проведения ДН пациента необходимо направить на профилактический медицинский осмотр (для лиц с 18 до 39 лет проводится диспансеризация 1 раз в 3 года, с 40 лет — ежегодная диспансеризация).

Таким образом, при записи пациента на диспансерный прием при необходимости (в случае, если ранее в течение года пациент не проходил данное профилактическое мероприятие), должна быть предусмотрена одномоментная запись на профилактический медицинский осмотр, диспансеризацию, в т.ч. углубленную, проведение которых важно обеспечить в минимальные сроки и с учетом оптимальной маршрутизации пациента (например, направить в день диспансерного приема в кабинет по медицинской профилактике для определения объема исследований и начала прохождения профилактических мероприятий).

Шаг 3. В соответствии с записью пациентов из поименного списка приоритизации МО формирует план проведения ДН.

В случае, если не удалось установить контакт с пациентом, необходимо провести повторное информирование в течение месяца, после чего организовать выход медицинского работника к пациенту на дом с целью ДН.

Для повышения качества привлечения пациентов из приоритетной группы коморбидных пациентов на диспансерный прием, рекомендуется проводить анализ отклика на приглашение, который рассчитывается по формуле:

$$\frac{\text{Число лиц, записанных на прием к врачу по итогам обзвона}}{\text{Число лиц, которым удалось дозвониться}} \times 100\%$$

Данный показатель должен стремиться к 100%.

Шаг 4. Непосредственное проведение диспансерного приема пациентов.

Осмотр и обследование подлежащего контингента в рамках диспансерного приема проводится в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, КР и стандартами медицинской помощи с определением целевых значений контролируемых показателей состояния здоровья в рамках проведения ДН.

Мониторинг достижения целевых значений вышеуказанных показателей может осуществляться с использованием дистанционных технологий. По итогам диспансерного приема врач при необходимости проводит коррекцию лечения (в соответствии с КР по профилю заболевания), краткое профилактическое консультирование, оценивает необходимость госпитализации (в т.ч. с целью оказания высокотехнологичной медицинской помощи), а также при необходимости направляет на реабилитационные мероприятия. Отдельное внимание стоит уделить приверженности пациента к назначенной терапии.

Шаг 5. Завершение проведения диспансерного приема.

Каждый пациент по завершении диспансерного приема должен быть проинформирован помимо результатов обследования и о дате (или месяце) проведения следующего диспансерного приема.

Шаг 6. Анализ результатов диспансерного приема.

Данный шаг выполняется ежеквартально и включает два направления:

1. Анализ качества проведения ДН;
2. Анализ качества привлечения граждан к прохождению диспансерного приема и рассчитывается по формуле:

$$\frac{\text{Количество лиц, пришедших на диспансерный прием}}{\text{Количество лиц, которые записаны на диспансерный прием}} \times 100\%$$

Данный показатель должен стремиться к 100%.

6.2. Бремя хронических неинфекционных заболеваний и коморбидности в странах Содружества Независимых Государств (краткий обзор)

Согласно данным экспертов Евробюро Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по результатам эпидемиологического мониторинга STEPS (www.who.int/chp/steps) в ***Азербайджанской Республике*** причиной 89% всех смертей являются ХНИЗ, >60% из которых связаны с ССЗ. Повышенный уровень смертности населения трудоспособного возраста становится ведущей причиной уменьшения ожидаемой продолжительности жизни. Для мужчин трудоспособного возраста этот показатель заметно ниже, чем в странах Западной и Центральной Европы[7]. В республике и в практике здравоохранения, и в научных исследованиях уделяется повышенное внимание коморбидной патологии, имеющей высокий риск неблагоприятных исходов, в особенности частой сочетанной патологии АГ и СД2. В столице Азербайджанской Республики, г. Баку в декабре 2019 г. прошла I Международная научно-практическая конференция "Соматические заболевания и коморбидное состояние", на которой рассмотрены актуальные вопросы проблемы.

[7] https://apps.who.int/iris/handle/10665/350960.

На долю ХНИЗ в ***Армении*** приходится, по оценкам экспертов ВОЗ[8] 93% всех смертей, причем почти 82% смертей по данным 2019 г. были связаны с болезнями системы кровообращения, онкологическими заболеваниями и болезнями органов дыхания. На долю болезней системы кровообращения приходилось почти 53%, на онкологические заболевания — 21%, на болезни органов дыхания 8% и СД 2%. За период с 2000 по 2019 гг. показатели смертности от болезней органов дыхания и онкологических заболеваний в Армении выросли, соответственно, на 34% и 31%, в то время как смертность от СД за тот же период снизилась более чем на 60%. По данным 2016 г. 54,4% взрослого населения имели избыточный вес, 20,2% — ожирение.

По данным Международного регистра АКТИВ [82] установлено, что от степени и варианта полиморбидности зависел риск летального исхода у пациентов с COVID-19 в странах евразийского региона, включая данные по ***РФ***, ***Армении***, ***Киргизии***, ***Узбекистану***, ***Республике Беларусь*** и ***Молдавии***. Наиболее неблагоприятным был кластер из четырёх заболеваний, включающий АГ, ИБС, ХСН и СД, на основании чего сделан вывод, что эти варианты коморбидности должны быть в приоритете для вакцинации при планировании мероприятий по профилактике, лечению и реабилитации. По совокупным данным регистра АКТИВ чаще среди коморбидной патологии встречались АГ — 55,4%, ожирение — 35,5%, ИБС — 20,6%, СД2 — 17,5%, ХСН — 16,3%.

В ***Республике Беларусь*** ХНИЗ являются причиной 89% всех случаев смерти, доля смертей от ССЗ составляет 63%[9]. Бремя ХНИЗ в Беларуси — одно из самых высоких в Европейском регионе ВОЗ, причем среди сельского населения отмечены более высокие показатели преждевременной смертности, чем среди проживающих в городской местности.

В ***Республике Казахстан*** ХНИЗ являются причиной 84% всех смертей, вероятность преждевременной смерти, по данным экспертов ВОЗ, в 2016 г. составляла 27% от четырех основных групп ХНИЗ, причем больше среди мужчин (37%), чем среди женщин (19%)[10].

В ***Кыргызской Республике*** ХНИЗ являлись причиной 80% всех смертей, в 2015 г. вероятность преждевременной смерти по данным экспертов ВОЗ, в 2016 г. от четырех основных ХНИЗ составила 24%, чаще среди мужчин (32%), чем среди женщин (17%)[11].

В ***Республике Таджикистан*** ХНИЗ являются преобладающими причинами смертности, в т.ч. ССЗ (39%), новообразования (7%), респираторные заболевания (3%), СД (2%) и другие неинфекционные заболевания (8%). На долю инфекционных и других заболеваний приходится 41% смертей. В реализации государственной политики в отношении ХНИЗ в Республике Таджикистан основное внимание акцентируется на ССЗ и их ФР, таких как повышенное артериальное давление (АД) и нерациональное питание, с учетом того, что 40% населения имеет избыточный вес и 9% — ожирение.

Причиной 81% смертей (четыре умерших из пяти) в ***Туркменистане*** являются ХНИЗ[12]. Показатель преждевременной смертности в Туркменистане более чем на 60% выше, чем в среднем по Европейскому региону, основными причинами смерти являются ССЗ и СД, риски для мужчин на треть выше, чем для женщин. Приблизительно половина населения имеет избыточный вес, а каждый седьмой житель — ожирение.

В ***Республике Узбекистан*** по данным экспертов ВОЗ[13] в 2019 г. ХНИЗ явились причиной 83,5% всех случаев смерти в стране, среди которых доля болезней системы кровообращения составила 63,3%, ЗНО — 8,6%, СД — 3,8%, болезней органов дыхания — 1,8%. Половина населения (50,1%) имели избыточную МТ и 20,2% — ожирение.

6.3. Оказание медицинской помощи пациентам с хроническими неинфекционными заболеваниями, в том числе с коморбидностью, в странах Содружества Независимых Государств

Организация ПМСП пациентам с ХНИЗ, включая коморбидную патологию, в ***Кыргызской Республике***[14] осуществляется на основе комплексного индивидуального или семейного принципа, в случае наличия показаний для подтверждения диагноза, в частности, при гипертонической болезни, пациенты направляются на консультацию к врачу-кардиологу, при этом, семейные врачи, самостоятельно ведут большинство пациентов с гипертонической болезнью. Целевая модель оказания ПМСП предполагает улучшение координации в направлении расширения роли медицинских сестер и фельдшеров при предоставлении консультаций по ФР.

[8] https://apps.who.int/iris/handle/10665/346420.

[9] https://apps.who.int/iris/handle/10665/343979.

[10] Farrington J, Kontsevaya A, Dombrovskiy V, et al. Профилактика неинфекционных заболеваний и борьба с ними в Казахстане: аргументы в пользу инвестирования. ВОЗ. Европейское региональное бюро, 2019. №. WHO/EURO: 2019-3643-43402-60940 https://apps.who.int/iris/handle/10665/346422.

[11] https://apps.who.int/iris/handle/10665/351407.

[12] Farrington J, Koylyu A, Staehr J, et al. Better noncommunicable disease outcomes: challenges and opportunities for health systems. Turkmenistan country assessment. https://apps.who.int/iris/handle/10665/346304.

[13] https://apps.who.int/iris/handle/10665/362354.

[14] https://apps.who.int/iris/handle/10665/153905.

Сходная модель семейных врачей в учреждениях ПМСП в ***Туркменистане***[15]. Также расширяется профилактическая роль семейных медсестер, осуществляющих визиты к пациентам, находящимся под наблюдением, выполняют мероприятия по повышению информированности пациентов по вопросам питания, физической активности, отказа от табака, алкоголя.

Обязательным является ведение пациентов с АГ и ИБС реализуемое в форме ДН, предусматривающего консультацию семейным врачом (4 раза в год), а также проведение полного обследования (2 раза в год). В Туркменистане на ДН для регулярного наблюдения находятся три четверти (78%) пациентов с АГ.

Для выявления СД проводятся профилактические медицинские осмотры (1 раз в 3 года для всех граждан и ежегодно для работающих взрослых), которые включают определение уровня глюкозы в крови. Как часть ежегодного обследования пациентам с СД предоставляются консультации врачей специалистов: офтальмолога, нефролога, кардиолога, невролога и ангиохирурга. Консультативно-диагностическая помощь при заболеваниях эндокринной системы предоставляется врачами-эндокринологами по направлению, выданному врачом ПМСП. Последующее наблюдение пациента в соответствии с рекомендациями врача-эндокринолога осуществляет врач ПМСП. В Туркменистане также существуют различные программы скрининга на онкологические заболевания.

В системе здравоохранения ***Таджикистана***[16] семейная медицина внедрена более 30 лет назад как основная стратегия предоставления медицинских услуг. В медицинских центрах некоторых районов введены кабинеты доврачебного осмотра.

Модель ведения пациентов с ХНИЗ, введенная еще в советские времена (диспансерная система), существует до сих пор и рекомендуется клиническими протоколами для основных ХНИЗ (ССЗ и СД). В клинических протоколах (по ведению "Артериальной гипертензии", "Сахарного диабета", "Туберкулеза" и некоторых других заболеваний) имеются рекомендации *по особенностям лечения пациентов с сопутствующими заболеваниями*, рекомендации по применению определенных доз ЛП при наличии коморбидных состояниях. Клинические протоколы реализуются как на уровне ПМСП, так и на уровне оказания специализированной медицинской помощи.

В стране в течение 20 лет внедряется принцип "семейной медицины", подготовлены специалисты. Первичная профилактика и выявление заболеваний осуществляется специалистами семейной медицины, которые обследуют и лечат согласно клиническим протоколам. По направлению семейного врача пациенты обращаются к узким специалистам (кардиолог, эндокринолог, невролог и др.), которые определяют план дальнейшего наблюдения и лечения, по показаниям — госпитализируют.

В Таджикистане внедрена *пациент-ориентированная модель ПМСП* на основе принципов семейной медицины, когда один семейный врач и семейная медицинская сестра наблюдают семью на протяжении всей жизни, т.е. хорошо знают социально-экономические условия, наследственную предрасположенность к заболеваниям, образ жизни семьи и т.д.

В настоящее время специальных параметров именно по коморбидным состояниям нет, система использует национальные индикаторы и показатели здоровья, в том числе заболеваемость по отдельным нозологиям. В рамках конкретного заболевания используются конкретные параметры: например, уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), глюкозы крови, уровень АД (целевые параметры отличаются при коморбидных состояниях).

В ***Республике Узбекистан*** введен ряд нормативных актов на уровне постановлений Кабинета министров и Президента, регламентирующие порядки оказания медицинской помощи в МО в отношении ХНИЗ (Постановление № 696 05.09.2017) и Постановления Президента "О мерах по совершенствованию и расширению масштабов эндокринологической службы" (ПП-102 от 26.01.2022) и "О мерах по профилактике и повышению качества лечения сердечно-сосудистых заболеваний" (ПП-103 от 26.01.2022). Направление пациентов с ХНИЗ для получения медицинской помощи осуществляется по уровням оказания помощи. Для пациентов, находящихся на диспансерном учете по социально значимым заболеваниям, направления могут выдаваться напрямую в соответствующие областные МО по профилю заболевания.

Оценка проводится в основном по достижению нормативных общеклинических показателей: уровень АД, общий холестерин (ОХС), глюкоза крови, HbA_{1c} и др., а также эффективности в коррекции ФР (курение, употребление алкоголя, гиподинамия, неправильное питание и ожирение) и наблюдении за ведением пациентов с ХНИЗ.

В ***Республике Беларусь*** за последние годы в системе здравоохранения республики принят ряд регламентирующих приказов по совершенствованию оказания медицинской помощи пациентам

[15] Farrington JI, Koylyu A, Staehr J, et al. Better noncommunicable disease outcomes: challenges and opportunities for health systems. Turkmenistan country assessment. https://apps.who.int/iris/handle/10665/346304.

[16] Akkazieva B, Tello J, Smith B, et al. Better noncommunicable disease outcomes: challenges and opportunities for health systems. Tajikistan country assessment. Geneva: WHO; 2015. https://apps.who.int/iris/handle/10665/153907.

с ХНИЗ. Так, меры по совершенствованию кардиологической помощи населению Республики Беларусь действуют согласно Приказу № 47 от 24.03.1993 (в ред. от 10 июля 2018 г. № 792) на протяжении почти 30 лет, утверждены некоторые клинические протоколы диагностики и лечения заболеваний системы кровообращения (Постановление Минздрава Республики Беларусь от 6 июня 2017 г. № 59); введен Порядок медицинского наблюдения в амбулаторных условиях (Приказ Минздрава Республики Беларусь от 12 сентября 2022 г. № 1201), в котором предусмотрены консультации и осмотры врачей-специалистов при наличии сопутствующих показанию; Порядок о проведении диспансеризации взрослого и детского населения (Постановление Минздрава Республики Беларусь от 9 августа 2022 г. № 83) и другие приказы по оказанию медицинской помощи в условиях ПМСП и специализированной медицинской помощи.

Согласно требованиям нормативно-правовых документов при проведении диспансеризации населения выявляются пациенты с коморбидной патологией, которым в рамках соответствующих клинических протоколов, утвержденных Минздравом Республики Беларусь, назначается обследование и консультации врачей-специалистов на уровне первичного звена здравоохранения. Лечащий врач (врач-терапевт участковый, ВОП) выполняет рекомендации врача-специалиста и контролирует эффективность назначенного лечения. При необходимости направляет на повторные консультации, на госпитализацию в профильные стационары при наличии показаний.

При отсутствии положительного ответа на проводимое лечение пациент направляется на консультацию либо дополнительное обследование на областной/республиканский уровень оказания помощи (интеграционное взаимодействие). После получения рекомендаций и сопроводительных документов из организаций здравоохранения высших уровней оказания помощи пациент наблюдается по месту жительства, где лечащий врач (врач-терапевт участковый, ВОП) выполняет и контролирует их эффективность.

Основные параметры оценки результативности ведения коморбидных пациентов регламентированы Постановлением Минздрава Республики Беларусь от 21 мая 2021 г. № 55 (в ред. от 23 января 2023 г.) "Об оценке качества медицинской помощи и медицинских экспертиз, экспертизе качества медицинской помощи" и включают:

Клинические параметры:

— отсутствие ухудшения и контролируемого объективного состояния органов и систем организма пациента в оцениваемый период, осложнений, вызванных взаимным влиянием коморбидной патологии, в том числе острых состояний;

— отсутствием повторных госпитализаций по основной и сопутствующей патологии;

— смерть пациента.

Социально-экономические параметры:

— сроки выхода на инвалидность и ее тяжесть за время контролируемого наблюдения;

— сроки и результат реабилитационных мероприятий (полная, частичная реабилитация либо тяжесть первичного выхода на инвалидность);

— отсутствие обоснованных жалоб и обращений пациента и/или его родственников на процесс оказания ему медицинской помощи.

7. Современные цифровые технологии при ведении коморбидных пациентов

7.1. Практика применения систем поддержки принятия врачебных решений при ведении коморбидных пациентов — библиотека лучших практик

Компьютеризированные системы поддержки принятия врачебных решений (СППВР) представляют собой смену модели в современном здравоохранении. С момента первого использования с 80-х годов прошлого столетия СППВР получили бурное развитие. Изначально в 1970-1990 гг. термин "экспертные врачебные системы" чаще подразумевал реализацию профессиональных функций, помогающих врачу поставить правильный клинический диагноз.

В настоящее время СППВР используют при формировании электронных медицинских записей и других компьютеризированных клинических процессов, чему способствует растущее глобальное внедрение электронных медицинских записей с расширенными возможностями. За последние десятилетия было опубликовано множество примеров успешного применения СППВР и отмечавшихся заметных неудач, которые показывают, что СППВР не лишены рисков [83-87].

СППВР представляют собой программное обеспечение, предназначенное для непосредственного содействия принятию клинических решений во время приёма пациента путем сопоставления характеристик отдельного пациента с компьютеризированной базой клинических знаний. Врачу для принятия решения предоставляются оценки или рекомендации, относящиеся к конкретному пациенту, чтобы специалист мог объединить свои знания с информацией, особенностями заболевания и выставить правильный диагноз с должным лечением. Примерно в 1990 г., СППВР в больничной среде в значительной степени ограничивались теми сайтами, которые разрабатывали свои собственные информационные системы для больниц.

В первые годы было извлечено несколько ключевых положений, которые были резюмированы в *"десяти заповедях" — требованиях к СППВР*:

— высокая скорость принятия решений;

— способность СППВР предвидеть потребности и отвечать на них в режиме реального времени;

— система должна быть встроена в рабочий процесс;

— система должна быть визуально удобной и наглядной;

— необходимо признать тот факт, что врачи будут решительно сопротивляться предложенным алгоритмам, особенно в случае их безальтернативности;

— СППВР может изменять привычные алгоритмы работы врачей, что также может приводить к экономии (например, предупреждение излишнего назначения исследований);

— рекомендации СППВР должны быть краткими и лаконичными;

— запрос дополнительный информации у врача необходим только в случае ее критичной необходимости;

— необходим постоянный мониторинг использования СППВР, в том числе для выявления проблем;

— необходимо постоянное поддержание актуальности алгоритмов СППВР.

Систематический анализ РКИ по оценке эффективности использования СППВР, интегрированной с электронными медицинскими картами, выявил, что применение СППВР не влияло на смертность, но умеренно влияло на исход заболевания.

Актуальные прикладные направления СППВР и искусственного интеллекта:

— *автоматизированные методы диагностики*. Например, анализ рентгенологических снимков или данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) на предмет автоматического выявления патологии, микроскопический анализ биологического материала, автоматическое кодирование электрокардиограммы (ЭКГ), электроэнцефалограмм, хранение большого количества расшифрованных результатов диагностического обследования в электронном виде, когда имеются не только сами данные, но и заключение по ним, позволяет создавать действительно надежные и ценные программные продукты, способные если не заменить врача, то оказать ему эффективную помощь, например, при выявлении рутинной патологии, сокращать время и стоимость обследования, внедрять аутсорсинг и дистанционную диагностику;

— *системы распознавания речи и понимания естественного языка* могут оказать существенную помощь как врачу, так и пациенту. Начиная от обычной расшифровки речи и превращения ее в текст в качестве более продвинутого интерфейса общения с МИС, обращения в Call-центр или голосового помощника до таких идей, как автоматический языковой перевод при поступлении иностранных пациентов, синтез речи при прочтении записей из МИС, робот-регистратор в приемном отделении больницы или регистратуре поликлиники, способный отвечать на простые вопросы и маршрутизировать пациентов;

— *системы анализа и предсказания событий*. Например, оперативный анализ изменений заболеваемости позволяет быстро предсказывать изменение обращаемости пациентов в МО или потребность в ЛП;

— *системы автоматической классификации и сверки информации* помогают связать информацию о пациенте, находящуюся в различных формах в различных информационных системах. Например, можно будет построить интегральную электронную медицинскую карту из отдельных эпизодов, описанных с разной детализацией, без четкого или противоречивого структурирования информации. Перспективной является технология машинного анализа содержимого контента социальных сетей, интернет-порталов с целью быстрого получения социологической, демографической, маркетинговой информации о качестве работы системы здравоохранения и отдельных лечебных учреждений;

— *автоматические чат-боты для поддержки пациентов* могут оказать существенную помощь в приобщении пациентов к здоровому образу жизни и следовании назначенному лечению. Уже сейчас чат-боты могут отвечать на рутинные вопросы, подсказывать тактику поведения пациентов в простых ситуациях, соединять пациента с нужным врачом средствами телемедицины, давать рекомендации по диете и т.д. Одной из таких систем, направленных на поддержку пациентов в процессе контроля и снижения поведенческих ФР (коррекции привычек питания, физической активности и др.) является мобильное приложение "Доктор ПМ" (https://ropniz.ru/doctor-pm).

Интеграция робототехники с искусственным интеллектом рассматривается сейчас как одно из перспективных направлений, благодаря которому можно будет переложить на машины рутинные манипуляции, в том числе, и в медицине.

Многие из описанных подходов уже внедряются в работу системы здравоохранения РФ: это обработка изображений с помощью технологий искусственного интеллекта, роботизированные системы, упрощающие запись пациентов, в том числе, состоящих на ДН, формируется алгоритм построения цифрового профиля пациента, позволяющего оценить риски развития тех или иных осложнений, исходя из ранее оказанной помощи. Можно сказать, что мы находимся в процессе постепенной эволюции от эвристического и основанного на правилах подходов к СППВР к более числовому подходу, использующему методы машинного обучения.

Новые методы машинного обучения, такие как искусственные нейронные сети — "глубокое обучение" в сочетании с доступностью все более крупных баз клинических данных открывают новые способы анализа данных пациентов для установления связей между состоянием пациента, генетическими факторами, поведением и окружающей средой, что в конечном итоге дает возможность сформировать персонализированный подход.

7.2. Персональные медицинские помощники, цифровые клинические сервисы

Эволюция и широкое распространение информационных технологий и внедрение в повседневную жизнь беспроводных путей передачи данных позволили интегрировать в клиническую практику системы дистанционного мониторинга за показателями здоровья пациентов — *персональные медицинские помощники*.

Современные медицинские изделия и девайсы позволяют регистрировать большое количество параметров и проводить оценку основных жизненно важных показателей состояния здоровья человека: АД, частоту пульса, МТ, показатели функции внешнего дыхания, сатурацию крови, температуру тела, частоту сердечных сокращений (ЧСС), цифровую электрокардиограмму, уровень глюкозы, холестерина (ХС), гемоглобина крови, международное нормализованное соотношение протромбинового времени и даже контролировать время и факт приема ЛП.

Добавление модуля передачи данных (по каналам Wi-Fi, Bluetooth или GSM) к портативным устройствам позволяет мгновенно передавать данные непосредственно лечащему врачу.

Специфика информационного взаимодействия играет важную роль в функционировании технологии. Ключевым звеном является единое облачное хранилище, агрегирующее информацию и результаты измерений со всех устройств. Дальнейший путь данных может быть различным: в информационную систему МО, либо в специализированную систему дистанционного мониторинга. Данный подход позволяет обеспечить защиту данных и информации и унифицировать требования к различным разработчикам и производителям медицинских устройств.

Возможность комплексной оценки большого ряда показателей в режиме реального времени, а также анализ и интерпретация полученных данных в случае применения СППВР являются мощными и эффективными инструментами при лечении коморбидных пациентов.

Специализированные программные решения предоставляют врачам широкий выбор возможностей для анализа данных. Врачу всегда доступен просмотр не только единичных измерений, но и более информативные и визуально комфортные инструменты: интерпретация показателей на протяжении всего периода наблюдения и возможность их корреляционного анализа с динамикой течения заболевания, построение графиков с возможностью сопоставления различных показателей, широкий функционал фильтрации данных, анализ ретроспективных измерений, цветовые маркировки значений, выходящих за пределы референсных значений.

Применение телемониторинга ассоциировано со следующими положительными клиническими и социально-экономическими эффектами:

— *Снижение нагрузки на первичное звено здравоохранения*. Дистанционный мониторинг позволяет врачу контролировать показатели здоровья в режиме реального времени и проводить телемедицинские консультации с коррекцией и/или назначением лечения. При этом один врач за смену может осуществлять контроль показателей состояния здоровья десятков и даже нескольких сотен пациентов. Кроме того, внедрение в практику скриптов и чек-листов, способствующих автоматизации данного процесса, позволит передать функционал телемониторинга среднему медицинскому персоналу или медицинским регистраторам. Внедрение в лечебный процесс автоматических алгоритмов на основе нейросетей и искусственного интеллекта будет способствовать нивелированию дефицита медицинских кадров в лечебно-профилактических учреждениях. Данная практика призвана снизить количество очных визитов пациентов в медицинские учреждения, а также оптимизировать структуру амбулаторно-поликлинической помощи населению. Накопленный опыт научных исследований, посвященных клиническим эффектам, демонстрирует снижение числа случаев и длительности временной нетрудоспособности у пациентов, находящихся под наблюдением с применением телемедицинских технологий.

— *Экономия ресурсов здравоохранения*. Повышение контроля пациентов с хроническими заболеваниями влечет за собой снижение затрат на плановые/экстренные госпитализации за счет уменьшения количества эпизодов и сроков нахождения в стационаре, вызовов скорой медицинской помощи и санитарной авиации, затрат на лекарственное обеспечение.

— *Повышение приверженности пациентов контролю состояния своего здоровья*. Возможность просматривать информацию о состоянии своего здоровья в специальных приложениях, а также осознание того, что каждый параметр учитывается и контролируется медицинским персоналом, создает у пациентов чувство защищенности и заботы, пациент не остается один на один со своим заболеванием. Показано также, что дополнение стандартных ме-

тодов наблюдения дистанционными методиками позволяет повысить приверженность пациентов лечению, способствует увеличению КЖ.

Применение телемониторинга является особенно важным и необходимым в следующих случаях:

— комплексная курация коморбидных пациентов;

— диагностика заболеваний в сложных случаях;

— необходимость длительного наблюдения за состоянием здоровья пациента;

— подбор оптимальной терапии на всех этапах ведения пациента;

— контроль результатов лечения у пациентов с высоким риском развития осложнений, а также пациентов с низкой приверженностью лечению;

— наблюдение за пациентами с когнитивными расстройствами и ограничениями в самообслуживании;

— активизация парситипативной медицины и желание пациента улучшить контроль состояния своего здоровья.

Приоритетные нозологические формы для использования персональных медицинских помощников:

— АГ и гипотензия;

— СД;

— нарушения ритма и проводимости;

— ИБС;

— ХСН;

— цереброваскулярные болезни;

— ожирение;

— ХОБЛ;

— БА;

— некоторые эндокринные заболевания;

— заболевания почек,

— всевозможные комбинации данных патологий.

Стремительное развитие инновационных цифровых решений в сфере телемедицинских технологий и внедрение их в реальную клиническую практику ведет к неизбежной трансформации здравоохранения. Можно ожидать, что в скором времени каждый пациент будет иметь дома индивидуальный и персонально подобранный набор медицинских помощников, что приведет к созданию новой цифровой культуры заботы о своем здоровье.

8. Приверженность к лечению при коморбидности

В специальном докладе ВОЗ, посвященном проблеме приверженности к лечению, как одной из самых актуальных для современной медицины, было отмечено, что поиск подходов, способных повысить приверженность к терапии, является более перспективным, чем разработка новых методов лечения заболеваний [88].

Особая значимость проблемы приверженности при ХНИЗ во многом обусловлена необходимой длительной терапии таких болезней, которая, по сути, должна проводиться в течение всей жизни. Частота неприверженности пациентов к врачебным рекомендациям при терапии ХНИЗ по данным различных исследований варьирует в широком диапазоне — от 4 до 88%. В среднем длительная приверженность (persistence) к лечению у больных ХНИЗ составляет не >50%. Причем данный показатель на протяжении последних десятилетий остается практически неизменным [88-91].

Глобальный процесс старения населения планеты и увеличение бремени ХНИЗ, мультиморбидности и связанной с этим полипрагмазии ставит новые задачи перед системами здравоохранения во всем мире. В данных условиях проблема приверженности к лекарственному, обычно многоцелевому (мультитаргетному) и многокомпонентному лечению приобретает крайне высокую значимость [92].

По данным исследования распространенности полипрагмазии в европейских странах только у каждого десятого пожилого европейца нет необходимости в приеме ЛП, 50% пациентов требуется прием от 5 до 10 ЛП в сутки, а 10% больных нужно принимать более 10 лекарств ежедневно [93].

В таких условиях приверженность пациентов к выполнению врачебных рекомендаций, с одной стороны, может играть важную роль в достижении целей медикаментозного лечения. С другой стороны, значимые позиции по обеспечению эффективности и безопасности терапии находятся в сфере приверженности врачей, а именно 1) к выполнению положений КР, 2) соблюдению критериев "соответствующих назначений", 3) сохранению преемственности на разных этапах наблюдения (стационарном, амбулаторном) больного, а также 4) к учету сочетаемости лекарственных назначений разных специалистов по поводу различных нозологий у каждого конкретного пациента с мультиморбидностью [94].

Тем не менее, традиционно ключевую роль в проблеме рациональной фармакотерапии отводят вопросам приверженности пациентов к лечению. Согласно докладу ВОЗ все факторы приверженности распределены в 5 групп, однако, учитывая тесную взаимосвязь факторов пациента и заболевания; факторов врача и терапии, и особую значимость факторов в негативным влиянием (барьеров приверженности), представляется логичным скомбинировать их в три более крупных кластера: барьеры приверженности, связанные с пациентом/заболеванием; барьеры приверженности, связанные с врачом/терапией; барьеры приверженности, связанные с организацией системы здравоохранения, представленные в таблице 2.

Барьеры приверженности, связанные с пациентом/заболеванием. Определению факторов, влияю-

Таблица 2

Основные барьеры приверженности при мультиморбидности и возможные пути их устранения (частично адаптировано из [94, 107])

Барьеры приверженности	Наиболее вероятный вид нарушения приверженности	Возможные пути устранения барьера приверженности
Связанные с пациентом/заболеваниями		
Пожилой возраст, когнитивные нарушения	Ненамеренная неприверженность по причине забывчивости, когнитивных нарушений	Привлечение социальной поддержки пациента со стороны близких, друзей, знакомых (по желанию пациента). Совмещение приема лекарств с ежедневными бытовыми действиями: едой, чисткой зубов, бритьем и т.д., работающими в качестве напоминаний. Использование различных систем напоминаний (таблетницы или блистеры с указанием дней недели и времени суток, электронные СМС-напоминания, телефонные звонки, будильник, специальные приложения в смартфонах и др.).
Низкий социально-экономический статус	Намеренная неприверженность (первичная — отказ приобретать и начинать прием ЛП, вторичная — прекращение приема ЛП)	Льготное лекарственное обеспечение, замена оригинальных ЛП на качественные дженерики.
Опасение побочных эффектов ЛП, нежелание их принимать длительно	Намеренная неприверженность (первичная — отказ приобретать и начинать прием ЛП, вторичная — прекращение приема ЛП)	Информирование больного о заболевании (-ях), методах лечения, способов контроля эффективности, безопасности терапии. Вовлечение пациента в процесс лечения и самоконтроля (ведение дневника контроля показателей здоровья, самочувствия, приема ЛП), повышение самоэффективности (веры в успех лечения) пациента.
Связанные с терапией		
Полипрагмазия, сложный режим приема препаратов	Намеренная неприверженность (первичная — отказ приобретать и начинать прием ЛП, вторичная — прекращение приема ЛП)	По возможности упрощение схемы приема ЛП, применение фиксированных комбинаций для уменьшения числа таблеток и кратности приема, обеспечения рациональных комбинаций ЛП продолжительного действия. Соблюдение "правила шести" во избежание ненужных лекарственных назначений.
Связанные с врачами/организацией системы здравоохранения		
Ошибки назначения	Неприверженность клиническим рекомендациям, официальным инструкциям к ЛП, несоблюдение стандартной операционной процедуры (в том числе, отсутствие документации о назначении)	Повышение образовательного уровня врачей, начиная с этапа обучения в медицинском ВУЗе, в том числе, ознакомление их с положениями современных КР, изменениями, внесенными в КР. Внедрение и усовершенствование технологий, помогающих в принятии правильного врачебного решения в каждом конкретном клиническом случае (например, оценка сердечно-сосудистого риска, определение целевых значений показателей, назначение ЛП, проверка рекомендуемых комбинаций ЛП на предмет неблагоприятных межлекарственных взаимодействий и т.д.) — специальные программы для компьютеров и смартфонов, онлайн-шкалы, опросники, классификации и др.
Отсутствие коллаборации между специалистами, ведущими одного пациента с мультиморбидностью	Полипрагмазия, нерациональные лекарственные комбинации, снижение безопасности терапии и приверженности пациента к лечению	Создание единой электронной базы, содержащей медицинские данные и сведения о лекарственных назначениях пациенту. Включение клинического фармаколога в междисциплинарную команду ведения мультиморбидного больного для контроля всех лекарственных назначений.
		Разработка КР по ведению мультиморбидных пациентов с привлечением врачей разных специальностей, применение мультидисциплинарных решений (врачи, организаторы здравоохранения, страховщики и др.), обязательное документирование и регулярные обновления КР в свете введения новых достижений науки.

Примечание: КР — клинические рекомендации, ЛП — лекарственный препарат.

щих на приверженность больных врачебным рекомендациям, посвящено большое количество исследований и обзоров. Так. согласно данным крупного анализа 313 РКИ и 21 систематического обзора барьерами приверженности были пожилой и подростковый возраст пациентов, принадлежность к этническим меньшинствам, наличие депрессии; а положительный эффект на выполнение врачебных рекомендаций оказывали высокий социально-экономический статус, наличие социальной поддержки.

Роль остальных факторов, в том числе показавшим свою значимость в отдельных исследованиях, остается недоказанной [95]. В систематическом

обзоре Maffoni M, et al., включавшем исследования приверженности пожилых пациентов с мультиморбидностью ХНИЗ на разных этапах лекарственного лечения (инициации терапии, соблюдения правил дозирования, времени и особенностей приема ЛП; продолжительного лечения или прерывания терапии), также было показано, что самая низкая приверженность характерна для людей с более низким социально-экономическим статусом и для представителей этнических меньшинств. Кроме того отмечалось, что наиболее часто выполнялись исследования по изучению приверженности при АГ, что, вероятно, связано с большой распространенностью данной патологии. Самой уязвимой была признана фаза начала лекарственной терапии: ~17,5% больных по разным причинам отказывались начать прием рекомендованных им ЛП [92].

В консенсусе по повышению приверженности при мультиморбидности, опубликованном в 2023 г. Европейским кардиологическим обществом (ЕОК), наибольшее число факторов, влияющих на приверженность, связано с пациентами и с ЛП. К барьерам приверженности, связанным с пациентом, были отнесены низкий образовательный и экономический уровень, недостаточные знания о собственном заболевании и его лечении, о показателях здоровья, опасение побочных эффектов терапии, депрессия, когнитивные нарушения, алкогольная или наркотическая зависимость, пожилой возраст, плохое зрение, недоверие врачебным назначениям и наличие ненадежных источников медицинской информации (медиа-средства, соседи, родственники, знакомые и т.д.). В этом же документе подчеркивается, что значительное влияние на приверженность оказывают и сами заболевания [91].

Так, низкая приверженность характерна для пациентов, у которых в состав мультиморбидности входит ожирение, а также для больных ХОБЛ, нередко сочетающейся с депрессией [96, 97]. Возрастает риск неприверженности у больных АГ при сочетании данной нозологии с 4 и более другими заболеваниями [98].

Согласно докладу ВОЗ, более низкая приверженность характерна для болезней с бессимптомным или малосимтомным течением. Нарушению приверженности к лечению способствует наличие психических заболеваний, депрессии, когнитивных нарушений, присутствующих в составе мультиморбидности.

Барьеры приверженности, связанные с врачом/терапией. Одной из ведущих проблем фармакотерапии мультиморбидных пациентов является *полипрагмазия*. Связь количества назначенных ЛП и приверженности не всегда подтверждалась результатами клинических исследований. Тем не менее, установлено, что увеличение числа ЛП выше 5 увеличивает риск неблагоприятных лекарственных реакций на 40%, а при приеме более 10 ЛП в сутки этот риск достигает практически 100% [99].

Большое количество ЛП также повышает риск межлекарственных взаимодействий, в том числе, неблагоприятных. Возникновение неблагоприятных лекарственных реакций, с одной стороны, само по себе способствует снижению приверженности пациента к лечению. С другой стороны, невыполнение пациентом врачебных рекомендаций в отношении приема ЛП (нарушение режима приема, дозировки ЛП, самостоятельная отмена и перерывы в лечении и др.), помимо ухудшения эффективности, может значительно снижать безопасность фармакотерапии [100].

К проблемам безопасности терапии, обусловленным неприверженностью, относятся повышение риска синдрома отмены, синдрома рикошета, развития лекарственной зависимости, резистентности, ухудшение общего течения заболевания с возникновением тяжелых рецидивов, повышение токсичности ЛП (что особенно характерно для пожилых пациентов с мультиморбидностью за счет изменений фармакодинамики).

Негативное влияние на приверженность могут оказывать *сложная схема приема ЛП* и связанные с этим неудобства, побочные эффекты ЛП, высокая стоимость рекомендованной терапии [91].

Кроме того, результаты ряда исследований показали, что приверженность к разным ЛП может различаться. По данным ретроспективного исследования Shulz M, et al. при длительной терапии АГ общая приверженность составила меньше 44%. Самые низкие показатели приверженности были зарегистрированы при лечении диуретиками, лучше всего пациенты были привержены к терапии бета-адреноблокаторами (ББ). Следует отметить, что применение фиксированных комбинаций, в состав которых входили диуретики, уменьшал вероятность неприверженности на 20% [101].

По данным исследования de Vries ST, et al. у больных СД2 была определена различная приверженность к сахароснижающим, антигипертензивным (АГП) и гиполипидемическим препаратам. Наиболее часто нарушения приверженности были зарегистрированы при лечении сахароснижающими ЛП (37,6% неприверженных пациентов), каждый пятый больной был не привержен к лечению АГП и гиполипидемическими препаратами [102]. Результаты исследования Viana M, et al. показали, что у больных ХСН различная приверженность к ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) (лучшая), ББ, диуретикам (худшая), и что если бы при разделении пациентов на группы приверженных/неприверженных использовались бы данные по приему какого-то одного ЛП, то классификация бы в 20% оказалась ошибочной [103]. Это под-

Таблица 3

Классификация ошибок назначения ЛП

Ошибка назначения	Описание
Ошибка пропуска	Неназначение ранее принимаемого лекарства
Ошибка добавления	Добавление лекарства, ранее не употребляемого
Ошибка дозы	Неправильная доза
Ошибка частоты	Неправильная частота приема
Ошибка формы	Использование неправильной лекарственной формы
Ошибка замены	Замена препарата одного класса другим из этого же класса, ранее не применявшимся
Ошибка дублирования	Одновременное назначение двух препаратов одного класса

тверждает обоснованность дифференцированного подхода при определении приверженности: необходимость оценки приверженности к каждому ЛП отдельно.

Барьеры приверженности, связанные с врачами. Мультиморбидность существенно увеличивает риски возникновения барьеров приверженности, связанных с врачами, частоту развития врачебных ошибок. Так по данным систематического обзора Assiri GA, et al. возраст пациента старше 51 года (мультиморбидность увеличивается при старении), участие в процессе лечения более одного врача, частые изменения в назначениях, неполная информация о терапии пациента и неучет назначений других специалистов в 1,3-3,5 раза повышает вероятность врачебных ошибок, нерациональных назначений [104]. В медицинской литературе применяются взаимозаменяемые термины "медикаментозная ошибка" и "ошибка назначения". Классификация ошибок назначения представлена в таблице 3.

Также было предложено *"правило шести"*, минимизирующих вероятность 6 самых распространенный ошибок назначения [105]:

1) правильное лекарство vs неподходящий ЛП;
2) в правильной дозе vs неверная дозировка;
3) правильный способ введения ЛП vs неправильная лекарственная форма, способ приготовления и введения ЛП;
4) правильное время приема vs несоблюдение времени приема;
5) правильному больному (имеющему показания к данному ЛП, согласно КР) vs назначение без показаний или при наличии противопоказаний;
6) правильная документация vs незадокументированное назначение ЛП.

Таким образом, при мультиморбидности ведение пациента несколькими специалистами создает предпосылки к полипрагмазии, назначению нерациональных комбинаций, повышению риска неблагоприятных межлекарственных взаимодействий, что может привести к снижению приверженности мультиморбидного пациента к выполнению врачебных назначений.

Барьеры приверженности, связанные с организационными аспектами в системе здравоохранения. Мультиморбидность ХНИЗ ставит множество достаточно сложных задач для систем здравоохранения во всем мире. Барьерами приверженности, связанными с организацией системы здравоохранения, могут быть низкая доступность медицинской помощи, длительное время ее ожидания, отсутствие или недостаточное льготное обеспечение ЛП при ряде нозологий, низкие скоординированность межврачебных взаимодействий, согласованность и сочетаемость лекарственных назначений разных специалистов, отсутствие преемственности ведения пациентов с мультиморбидностью ХНИЗ на разных этапах лечения (стационарном, реабилитационном, амбулаторном), недостаточная информированность врачей узких специальностей и общего профиля по ведению мультиморбидных больных с различными ХНИЗ и др.

Перечисленные факторы повышают риск неполучения своевременной квалифицированной медицинской помощи, врачебных ошибок, ошибок назначения ЛП, снижения эффективности и безопасности рекомендованной терапии у таких пациентов.

Диагностика приверженности у мультиморбидных пациентов. Определить наличие нарушения приверженности, вид, степень, намеренность этого нарушения и выявить наиболее значимые барьеры приверженности (факторы, оказывающие негативное влияние) в условиях реальной клинической практики помогают косвенные методы диагностики приверженности.

Наиболее удобны и часто используются различные опросники и шкалы, дневники пациентов по самоконтролю показателей здоровья (АД, ЧСС, уровень глюкозы крови, международное нормализованное отношение и др.) и приему ЛП, подсчет остатка ЛП и пустых блистеров и т.д. Тем не менее, следует подчеркнуть, что метода "золотого стандарта" диагностики приверженности не существует, ни один из существующих на сегодняшний день способов не лишен недостатков, не является абсолютно надежным [94, 106].

В условиях мультиморбидности данная задача еще более затруднена, так как применение универсальных опросников по приверженности, определяющих общую поведенческую реакцию пациента в отношении врачебных рекомендаций, значительно огрубляет результат, делая его весьма условным и приблизительным. Это подтверждается и данными различных исследований, показавших, что к разным видам фармакотерапии по поводу различных нозологий и к разным ЛП приверженность у одного и того же пациента может существенно варьировать [101]. Широко распространенный за рубежом метод подсчета дней рецептурного покрытия не применим в России из-за большого количества ЛП, реализуемых без рецептов.

В связи с описанными сложностями для получения более объективного результата при оценке приверженности у пациентов с мультиморбидностью рекомендовано одновременное применение нескольких косвенных способов диагностики: устного врачебного опроса, письменного заполнения пациентом опросников/шкал приверженности, оценка дневников самоконтроля пациента, подсчет оставшихся таблеток и пустых блистеров. Также, как было сказано выше, рекомендуется определять приверженность к конкретным ЛП в связи с тем, что при множественных лекарственных назначениях приверженность к разным ЛП может быть различной.

Методы повышения приверженности при мультиморбидности. Учитывая обозначенные наиболее значимые факторы приверженности/неприверженности определяются и наиболее эффективные методы ее повышения. Следует подчеркнуть, что в рекомендациях обозначены общие мероприятия, способные положительно повлиять на приверженность к лечению мультиморбидных пациентов. Тем не менее, в каждом конкретном случае необходимо выбирать наиболее актуальные для больного меры воздействия, помогающие в соблюдении врачебных рекомендаций и способствующих устранению выявленных барьеров приверженности.

Таким образом, решение проблемы приверженности пациентов с мультиморбидностью, помимо индивидуального подхода и работы с каждым больным, описанных в ряде рекомендаций по повышению приверженности [91, 94], требует обязательного строгого междисциплинарного сотрудничества, скоординированных действий со стороны медицинских работников, исследователей, специалистов по организации здравоохранения.

Мероприятия, способствующие своевременному оказанию врачебной помощи и повышению приверженности мультиморбидных пациентов к лечению, со стороны системы здравоохранения включают улучшение доступности качественной медицинской помощи; координацию маршрутов обследования и консультирования таких больных; определение порядка, процедур ДН; лекарственное обеспечение мультиморбидных пациентов; оптимизацию документооборота, разработку образовательных программ для коллабораций врачей разных специальностей [107].

Необходимо создание объединенных КР, разрабатываемых разными врачебными профессиональными сообществами (по примеру Объединенных рекомендаций ЕОК и Европейской ассоциации по изучению СД (EASD) [108]).

Дополнительное содействие в решении вопросов приверженности при мультиморбидности может оказать внедрение электронно-информационных цифровых технологий, помогающих в процессе принятия врачебных решений, контроля всех лекарственных назначений, в оценке возможных межлекарственных взаимодействий у каждого конкретного пациента, исключения лишних ЛП с целью минимизации полипрагмазии и ее неблагоприятных последствий в виде снижения безопасности терапии мультиморбидных пациентов и их приверженности к лечению.

9. Полифармация

Под полифармацией традиционно понимали назначение одному пациенту большого количества лекарств. В разных определениях это количество лекарств различно, но чаще всего полифармацией считают назначение 5 и более ЛП. Иногда используются термины полифармация (>5 лекарств) и выраженная полифармация (>10 лекарств).

В последнее время стало понятно, что количественное определение полифармации не может полностью отражать ее сущность. Поэтому все чаще появляются качественные определения полифармации, увязывающие большое количество лекарств, рекомендованных пациенту, с необходимостью их назначения.

Ряд исследователей считает, что более уместно пользоваться терминами нерациональная и рациональная, или необходимая, полифармация. Точного определения рациональной полифармации не существует. Разные авторы вкладывают в этот термин разные понятия, чаще ее понимают как несоответствующую тем или иным критериям нерационального назначения лекарств (например, критериям Beers, индексу MAI) [109].

Нередко наличие одного заболевания (например, стабильно протекающей ИБС) требует назначения нескольких ЛП. Даже для снижения АД у больных АГ высокого риска современные КР предлагают сразу начинать лечение с назначения 2-3 ЛП [110]. При наличии нескольких заболеваний количество лекарств увеличивается. Считается, что полифармация особенно распространена у пожилых больных. Однако она может встречаться и у бо-

лее молодых больны, имеющих одно заболевание, протекающего с осложнениями, или несколько ФР, требующих медикаментозной коррекции.

Полифармация достаточно часто встречается у больных с разными заболеваниями, но чаще всего — у пожилых больных. В некоторых странах >50% пожилых больных старше 60 лет принимают 5 или более лекарств, как правило, вследствие мультиморбидности. Увеличению частоты полифармации в популяции способствует также увеличение продолжительности жизни [109].

Изучению частоты полифармации посвящено большое количество исследований. В значительной степени частота полифармации зависит от того, какие критерии использовались для ее выявления. Кроме того, далеко не во всех исследованиях возможно определить, какое количество лекарств реально принимали больные. По данным систематического анализа Delara M, et al. [111], оценивавших частоту полифармации в 94 наблюдательных исследованиях различного типа (кросс-секционных, случай-контроль, проспективных когортных), в которые включались больные старше 19 лет, она колебалась от 20 до 85%, составив в среднем 37%. Была отмечена прямая связь полифармации с возрастом.

Способы оценки полифармации не всегда так просты, как может показаться. Использование крупных баз данных, на основании которых строятся выводы многих исследований, дает значительно искаженную информацию, так как при этом не учитываются по крайней мере 2 важных факта: ничего не известно о том, принимал ли больной выписанный ему ЛП и ничего не известно о приеме безрецептурных ЛП (которые пожилые больные принимают достаточно часто).

Регистры позволяют оценить полифармацию, но только в том случае, если они предполагают непосредственный контакт с больным и, если используются специальные подходы к оценке реально получаемой больным терапии (анкеты, опросники). Больные также не всегда способны дать точную информацию о принимаемых ими лекарствах. Показано, что лишь сочетание двух методов — анализа всех назначений и опроса больного способно дать истинную картину реально принимаемых лекарств [112].

Факторы, способствующие полифармации, достаточно многочисленны, причем разные исследования по-разному оценивают их значимость. По данным одного из исследований, принадлежность к женскому полу снижало риск полифармации и одновременно уменьшало риск проблем, связанных с лекарствами. Наличие избыточного веса и ожирения, мультиморбидность, низкая/недостаточная физическая активность (НФА) и хрупкость ассоциировались с повышенной частотой полифармации [113].

Авторы другого исследования среди факторов, предрасполагающих к полифармации, выделяют факторы, связанные с пациентом (к ним относят возраст старше 62 лет, наличие когнитивных нарушений, наличие инвалидности, хрупкость, отсутствие постоянного лечащего врача, множественные хронические заболевания — болевой синдром, СД, ИБС, ЗНО, проживание в доме престарелых, консультирование несколькими специалистами), а также факторы, связанными с организацией системы здравоохранения, к ним относят плохое ведение медицинской документации, плохое исполнение назначений врача, неучет специфических проявлений болезни, использование автоматической системы выписки рецептов [114].

Отсутствие единообразия в списке факторов, предрасполагающих к полифармации, в значительной степени объясняется тем, что в разных исследованиях для анализа были доступны разные факторы. Использовавшиеся опросники в разных исследованиях также значительно отличались.

Логично предположить, что существует прямая связь между полифармацией и мультиморбидностью. Некоторые исследователи даже считают, что полифармация прямо указывает на наличие мультиморбидности [115]. Однако нередко полифармацию можно встретить и при наличии одного заболевания, например у больного с ИБС, перенесшего острый ИМ. КР в таком случае предлагают назначение не менее 5 ЛП, что, безусловно, нельзя рассматривать как полифармацию.

Изучение приверженности к назначенной терапии при полифармации является непростой задачей. В первую очередь это связано с тем, что большинство исследований, в которых изучаются проблемы полифармации, используют крупные базы данных или регистры, оценка реальной приверженности в которых в принципе невозможна.

Очевидно, что адекватная оценка приверженности выполняется только в клинических исследованиях, в которых врач непосредственно контактирует с больным. В такие исследования обычно включается относительно небольшое количество больных, однако их результаты намного более информативны в отношении изучения приверженности. Однако изучение приверженности далеко не всегда входит в задачи таких исследований. Так, по данным одного из систематических обзоров, только в 13 исследованиях из 22 сообщалось о приверженности к лечению, и только 5 из них являлись РКИ [116].

Традиционно принято считать, что у пожилых больных неприверженность к назначенной терапии встречается особенно часто вследствие целого ряда факторов, связанных в первую очередь с возрастом больных и количеством принимаемых лекарств как результатом мультиморбидности.

Однако существующие доказательства свидетельствуют о том, что возраст как таковой не следует рассматривать как независимый ФР неприверженности. В исследовании, проводившемся в одном из центров оказания первичной медицинской помощи в Португалии, в которое включались пожилые больные с мультиморбидностью, приверженность оценивали с помощью специального и достаточно подробного опросника. Из 1089 больных 47,7% были расценены как неприверженные. Анализ показал, что факторами, ассоциированными с неприверженностью, были забывчивость, сложности с проглатыванием лекарств, опасение побочных эффектов, цена лекарств, сомнения в отношения необходимости приема лекарства, и отсутствие веры в то, что лекарство поможет. Возраст и наличие мультиморбидности сами по себе не ассоциировались с неприверженностью [117].

Многоцентровое кросс-секционное исследование было проведено в 12 территориальных клиниках в Китае. В исследование включали больных 65 лет и старше с мультиморбидностью и полифармацией. Потенциально нерациональные назначения оценивали с помощью критериев Beers. Приверженность к лечению оценивали с помощью визуально-аналоговой шкалы. Всего включено 773 больных. Показано, что частота неприверженности составила 31,8%. Она ассоциировалась с полом, когнитивными нарушениями, перенесенным инсультом, посещением одного и того же врача, самолечением, высокой стоимостью лекарств. Прямой ассоциации между полифармацией и неприверженностью отмечено не было [118].

В другом одномоментном исследовании, выполненным у 93 пожилых больных с мультиморбидностью и полифармацией, частота неприверженности составила 79,6%. Факторами, связанными с неприверженностью, были побочные действия лекарств, удобство применения лекарств, а также предшествующий опыт применения лекарства [119].

В ретро-проспективное исследовании на основе крупной базы данных были включены 122 655 пожилых больных, у которых регистрировалась полифармация при вновь назначенной терапии. В этом исследовании было введено понятие "ежедневный коэффициент обладания полифармацией". Чаще всего назначались АГП (89%). Принадлежность к женскому полу, возраст старше 85 лет и мультиморбидность ассоциировались со сниженной приверженностью к назначениям. В то же время высокая приверженность к терапии ассоциировалась с улучшенной выживаемостью [120].

Как видно из результатов приведенных выше исследований, плохая приверженность к терапии ассоциировалась с разными факторами. Очевидно, что все перечисленные выше факторы просто не могут быть одновременно зарегистрированы в одном исследовании, соответственно, судить о том, какие факторы являются наиболее важными, связанными с неприверженностью, не представляется возможным. Кроме того, ни в одном из перечисленных выше исследователей не ставилась цель напрямую сравнить неприверженность и полифармацию. Этим можно объяснить полученную противоречивость результатов.

Одно из немногих исследований, где прямо ставилась задача изучить ассоциацию между коморбидностью и приверженностью к терапии, было исследование, которое проводилось в Иране и включило 280 последовательно поступавших больных (возраст более 18 лет) с АГ. Коморбидность оценивали просто по числу сопутствующих заболеваний. У всех оценивали приверженность к медикаментозной терапии с помощью 8-вопросной анкеты Мориски-Грина (MMAS-8, валидированной в Иране) [121]. Средний показатель MMAS-8 score в группе больных с коморбидностью составил 5,68, а у больных без коморбидности — 5,83 (различия недостоверны). Таким образом, по данным этого исследования, наличие сопутствующих заболеваний отчетливо не влияло на приверженность больных к назначенной терапии. Следует признать, что методический уровень этого исследования был невысоким, поэтому его выводы надо воспринимать с осторожностью.

Таким образом, четкого ответа на вопрос, влияет ли полифармация на приверженность к лекарственной терапии, на сегодняшний день нет. Возможно, этот вопрос и не требует четкого ответа, в первую очередь потому, что как полифармация, так и приверженность, является относительными понятиями, которые не имеют четкого количественного определения и разными исследователями определяются по-разному.

Достаточно давно считается, что полифармация увеличивает риск нерациональных назначений, развития побочных эффектов и даже смертельных исходов [122, 123]. О связи полифармации с повышенным риском смертности, особенно у пожилых больных, упоминается в нескольких недавних систематических обзорах. Однако, говоря о смертельных исходах как результате полифармации, как правило, ссылаются на исследования невысокого качества [124, 125]. Об этом же свидетельствуют ряд исследований, использовавших крупные базы данных.

Так, в недавно проведенном когортном исследовании с длительным наблюдением (>3 000 000 больных, данные получены из базы данных) в Корее, полифармация ассоциировалась с повышенным риском общей смертности, даже после введения поправки на коморбидность [126]. Похожие данные были получены на основании анализа так

называемого Датского регистра [127]. Это исследование включило 1 338 058 лиц старше 65 лет. Полифармация оценивалась в момент включения. Связь между полифармацией и смертностью оценивалась через 5 лет после включения с помощью регрессии Кокса. Вводилась поправка для устранения искажения в зависимости от показаний. Анализ показал, что полифармация может включать самые разнообразные сочетания лекарств, которые могут оказывать влияние на полученный результат. После введения поправок в методике propensity score было обнаружено, что полифармация и избыточная полифармация оказывают достоверное отрицательное влияние на показатели смертности.

Следует учитывать, однако, что все эти исследования, построенные на анализе крупных баз данных, страдают очень многими недостатками и за счет этого невысокой доказательностью. Это объясняется целым рядом причин, в первую очередь, невозможностью оценить реальную приверженность больного к назначенным лекарствам, а также прием больными безрецептурных ЛП. Кроме того, базы данных не содержат никаких сведений о мотивах назначения врачом конкретного ЛП, учитывались ли при этом противопоказания к его назначению, потенциальные взаимодействия с другими ЛП и пр. Базы данных не являются клиническими исследованиями, а, значит, не предполагают никакого контакта с больным, что делает невозможным оценить индивидуальные особенности течения болезни и назначения лекарств.

Поэтому есть намного больше оснований доверять относительно небольшим клиническим исследованиям, которые, хотя и не являются рандомизированными, но предполагают непосредственный контакт с больным и дают возможность выявить те показатели, о которых говорилось выше.

Schöttker B, et al. изучали ассоциацию между полифармацией и показателями смертности от неонкологических заболеваний. При этом вводились поправки на "смещение результатов по показаниям". В исследование были включены 2 687 больных (средний возраст 70 лет), выбранных из популяции в 2008-2010. Полифармацию определяли как назначение ⩾5 ЛП, гиперполифармацию — как назначение ⩾10 ЛП. Мультиморбидность выявлена у 10,7%, полифармация — у 47,4%. (8,6% принимали ⩾10 ЛП). За 4,4 года наблюдения умерли 87 больных от причин, не связанных с раком. При полифармации и, особенно, при гиперполифармации наблюдали достоверное увеличение смертности более чем в 2 раза. Однако, эта связь теряла статистическую значимость при введении дополнительной поправки на полифармацию. Наблюдалось достоверное взаимодействие между гиперполифармацией и мультиморбидностью. Авторы исследования считают, что полифармация может представлять опасность лишь при отсутствии мультиморбидности [128]. Таким образом, связь полифармации и показателей смертности с позиций доказательной медицины не может считаться строго доказанной. Необходимы грамотно спланированные клинические проспективные исследования, которые могут доказать наличие или отсутствие такой связи.

Существует вероятность того, что препараты, назначенные для длительного лечения одного заболевания (например, стероиды для лечения полимиалгии при ревматоидном артрите), могут способствовать появлению других хронических заболеваний, например, диабета, катаракты, остеопороза, способствуя тем самым появлению мультиморбидности. Это происходит за счет отсроченных побочных действий ЛП. Совместное назначение некоторых п ЛП (например, нестероидные противовоспалительные средства/препараты (НПВС/НПВП) и некоторых антидепрессантов) может привести к желудочно-кишечному кровотечению. Однако приведенные выше примеры совсем не обязательно предполагают наличие полифармации.

Развитие побочных действий лекарств на фоне полифармации может парадоксально приводить к еще большей степени полифармации за счет того, что для снятия побочных эффектов назначаются другие лекарства (так называемый "каскад назначений".

Под нерациональным назначением понимают применение лекарств, которое несет в себе повышенный риск побочных действий, более частое или более длительное назначение лекарства, чем клинически показано, применение лекарств, взаимодействующих между собой, применение противопоказанных лекарств, неприменение или недостаточное применение лекарств с доказанным действием, которые показаны, но не назначаются по иррациональным причинам, назначение лекарств при отсутствии показаний [104]. Как видно из определения, полифармация напрямую не входит в понятие нерационального назначения лекарств, ни один из критериев нерационального назначения лекарств не включает полифармацию как таковую, однако она может быть следствием некоторых видов нерационального назначения, в первую очередь назначения нерациональных комбинаций ЛП.

Длительное исследование у 1 791 больных пожилого возраста показало, что полифармация, которая была выявлена в 45,2% случаев, ассоциировалась с возникновением проблем, связанных с лекарствами, которые оценивали по Опроснику медикаментозного риска (Medication Risk Questionnaire). С полифармацией были ассоциированы демографические факторы, образ жизни, питание, уровень оказания медицинской помощи, а также ряд немедицинских факторов. Поэтому вы-

раженность полифармации должна оцениваться индивидуально, с учетом выраженности мультиморбидности и ряда других факторов [113].

Многие критерии нерационального назначения лекарств включают недостаточное использование лекарств (underuse) и неправильное назначение лекарств (misuse). В проспективном когортном исследовании у 503 больных старше 80 лет частота полифармации составила 58%, частота недостаточного использования лекарств (оценивали по START-критериям) — 67%, частота неправильного назначения лекарств (оценивали по STOPP-критериям) — 56%. Недостаточное назначение лекарств ассоциировалось с повышенным риском госпитализаций и смертности, даже при введении поправок на полифармацию и неправильное назначение лекарств [129]. Как следует из результатов этого исследования, полифармация не являлась самой частой проблемой при назначении ЛП пожилым больным.

Полифармацию ни в коем случае нельзя рассматривать в отрыве от мультиморбидности, особенностей течения заболевания, конкретных ЛП, назначенных больному. Только после этого можно рассматривать вмешательства, направленные на уменьшение выраженности полифармации и проблем, связанных с ЛП [113].

Поскольку длительное время полифармацию рассматривали как ФР осложнений и даже смертности больных, одним из первых способов борьбы с ней был планомерный процесс отмены ЛП, нерациональных назначений на основе существующих критериев. Однако до сих пор не существует доказательств того, что в результате возможно улучшить приверженность больных к лечению и повлиять на исходы заболевания [116] или улучшить клиническое состояние больного [130].

При этом врач всегда должен соотносить пользу и риск от конкретного ЛП и разъяснять больному и его родственникам важность такой отмены, так как больные не всегда охотно отказываются от приема ЛП, который они длительно принимали [114], и одновременно решать вопрос о необходимости назначения показанных больному (и, возможно, ранее отмененных) ЛП [130].

В систематическом обзоре было продемонстрировано, что четких доказательств того, что отмена лекарств нерационального назначения у пожилых больных улучшает приверженность к лечению не существует. Возможно, это связано с тем, что в большинстве проанализированных исследований отсутствовала четкая оценка приверженности, поскольку ни в одном исследовании приверженность не являлась конечной точкой [116].

Авторы другого систематического обзора приходят к выводу, что отмена ЛП нерационального назначения у пожилых хрупких больных является возможным, безопасным, легко переносится и может в определенной степени улучшать самочувствие больных [131]. Данным этого исследования противоречат недавно опубликованные данные ретроспективного исследования, в котором изучали безопасность отмены статинов у 29 047 пожилых больных с полифармацией. Анализ показал, что отмена статинов была ассоциирована с увеличением вероятности несмертельных и смертельных ССО [132].

Необходимо помнить о том, что целый ряд ЛП, относящихся к самым различным классам (ББ, ряд антидепрессантов и др.), могут давать так называемый синдром отмены. К сожалению, ни одни из существующих критериев нерационального назначения ЛП не указывают, как конкретно должен проводиться процесс отмены. Принимая решение о необходимости отмены того или иного ЛП, особенно у больных пожилого возраста, врач должен проявлять максимальную осторожность и стараться выяснить, присущ ли данному ЛП синдром отмены.

До сих пор непонятно, насколько другие вмешательства, направленные на снижение полифармации, такие, например, как тщательный анализ назначений и, соответственно, его коррекция, приведут к клиническому улучшению. Более того, теоретически снижение количества принимаемых лекарств в результате отмены нерациональных назначений может привести к увеличению "ошибок неназначения". Несмотря на все увеличивающееся количество исследований, изучающих воздействие на полифармацию, до сих пор отсутствует доказанные подход в борьбе с этим явлением.

Использование критериев нерационального назначения лекарств (критерии Beers, критерии STOP/START, индекс MAI) снижает вероятность ненужных назначений. Однако ни один из этих критериев четко не продемонстрировал положительного влияния на исходы заболевания и снижения риска полифармации.

В исследовании Spire (The Supporting Prescribing in Older Adults with Multimorbidity in Irish Primary Care) у пожилых больных с мультиморбидностью изучали возможности ВОП провести индивидуализированную оценку принимаемой больным терапии и скорректировать ее в отношении потенциально нерациональных назначений. Это вмешательство привело к незначительному, но статистически достоверному уменьшению количества назначенных ЛП, однако при этом не наблюдалось снижения потенциально нерациональных назначений [133].

Таким образом, полифармация является достаточно условным понятием, не имеющим единого определения. Она может быть связана с многочисленными факторами — демографическими, клиническими, образом жизни, питанием, качеством

медицинской помощи, мультиморбидностью. При полифармации увеличивается риск потенциально нерациональных назначений. Убедительных данных о том, что полифармация сама по себе увеличивает смертность больных, не существует. Борьба с полифармацией как таковой не должна быть самоцелью. Необходимо отменять те ЛП, которые не показаны или противопоказаны больному, и одновременно назначать те ЛП, к назначению которых имеются прямые показания, но которые больной не получает. При этом необходимо максимально индивидуализировать терапию, учитывать многочисленные факторы, связанные с особенностями течения болезней, их прогнозом, образом жизни больного, его физическим и ментальным состоянием.

9.1. Фиксированные комбинации лекарственных препаратов в терапии коморбидных пациентов

Термин "полипилюля" и концепция использования поликомпонентных фиксированных комбинаций ЛП для терапии ХНИЗ находятся в настоящее время в поле зрения медицинского сообщества и обсуждаются на научных симпозиумах, конгрессах и конференциях, как в нашей стране, так и за рубежом.

Появлению данного термина способствовало опубликование британскими авторами Wald N. J. и Low M. R. в 2003 г. статьи [134], в которой дефиниция "polypill" использовалась для обозначения фиксированной комбинации антиагреганта (ацетилсалициловая кислота (АСК)), статина, трех АГП (ББ, иАПФ и диуретик), в дозах, составляющих половину терапевтической и фолиевой кислоты. В этой публикации представлены результаты метаанализа 15 крупных исследований и оценена динамика диастолического АД (ДАД), уровня ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП), гомоцистеина и агрегационной способности тромбоцитов. По результатам исследования авторы пришли к выводу, что использование многокомпонентной таблетки у лиц в возрасте старше 55 лет снижает заболеваемость ИМ на 88% и ишемическим инсультом на 80%. Именно с этого метаанализа началось формирование концепции "полипилюли" первичной и вторичной профилактики ССЗ.

Wald N. J. и Low M. R. предложили следующее определение "полипилюли": "Полипилюля — это фиксированный комбинированный ЛП, который содержит статины, три ЛП для снижения АД, составляющих половину стандартной дозы, АСК 75 мг в сутки, фолиевая кислота 0,8 мг в сутки. Этот фиксированный ЛП должен приниматься один раз в день".

В настоящее время неточность определения "полипилюли" и ограниченная ее трактовка с точки зрения понятийного аппарата фармакотерапии, подхвачена рядом отечественных и зарубежных ученых и продолжает применяться в таком искаженном контексте. Вместе с тем, понятие "полипилюля" имеет более широкий смысл и означает использование нескольких ЛП в фиксированной комбинации или без таковой. С позиций количества заболеваний или ФР, на которые направлено действие "полипилюли", условно можно разделить на монотаргетную (влияющее на 1 заболевание/ФР) и политаргетную (воздействующую на 2 и более заболеваний/ФР).

Исторические предпосылки появления многокомпонентных ЛП. К настоящему времени в зарубежных и отечественных журналах опубликовано достаточно большое количество научных работ, посвященных проблематике многокомпонентной таблетки. Большинство авторов позиционируют работу Wald N. J. и Low M. R. как первоисточник знаний о комбинированных ЛП для лечения ССЗ, а самих авторов как изобретателей многокомпонентной таблетки. Вместе с тем, несправедливо забыт опыт отечественных ученых, внесших большой вклад в развитие фармакотерапии ХНИЗ, и, прежде всего, АГ. Основоположником учения о применении многокомпонентных ЛП в интернологии по праву можно считать выдающегося отечественного терапевта — академика АМН СССР, профессора А. Л. Мясникова.

В 1950-е гг. под руководством А. Л. Мясникова проводились исследования по изучению повышения эффективности антигипертензивной терапии (АГТ). Арсенал фармакологических препаратов в то время был не велик и условно был разделен на 3 основные группы в зависимости от механизма действия: 1) средства преимущественно центрального действия (резерпин, α-метилдопа); 2) средства влияющие преимущественно на ганглии симпатической части нервной системы (азаметония бромид, гексоний); 3) средства преимущественно периферического действия, влияющие на нервные окончания и их медиаторы: гуанетидин (исмелин), апрессин [135].

А. Л. Мясников указывал на необходимость применения АГП в определенных сочетаниях. Во-первых, это позволяет снизить дозировку и связанную с этим опасность возможных побочных реакций каждого из компонентов комбинированного ЛП, в том случае, если бы они вводились отдельно в средней терапевтической дозе, а, во-вторых, осуществляется лечебное воздействие на разные уровни патологического процесса, лежащего в основе заболевания. Исходя из данных соображений А. Л. Мясниковым и его учениками в 1960 г. в клиническую практику для лечения гипертонической болезни введен препарат под названием "Депрессин". В его состав входили следующие компоненты: 1) снотворное нембутал 50 мг; 2) резерпин 0,1 мг; 3) бендазол 20 мг; 4) гидрохлоротиазид

25 мг [136]. Очевидно, основной целью было снижение АД путем комбинации ЛП разнонаправленного действия. Клиническая апробация данного комбинированного препарата показала его высокую эффективность при лечении пациентов с гипертонической болезнью вне зависимости от стадии заболевания [137]. Включение нембутала и резерпина отражало представления о гипертонической болезни как о нейрогенном заболевании, обоснованном выдающимся отечественным терапевтом Г.Ф. Лангом [138].

В нашей стране стало практиковаться применение комбинированных препаратов на основе резерпина и его различных сочетаний с диуретиками, ганглиоблокаторами, периферическими вазодилататорами [135]. Широкое применение получили комбинации: резерпин 0,1 мг + дигидралазин 10 мг; резерпин 0,1 мг + дигидроэргокристин 0,5 мг + клопамид 5 мг; резерпин 0,1 мг + дигидроэргокристин 0,58 мг + хлорталидон 25 мг; резерпин 0,1 мг + дигидралазина сульфат 10 мг + гидрохлоротиазид 10 мг; резерпин 0,1 мг + дигидроэргокристин 0,5 мг + клопамид 5 мг и т.д.

Эволюция многокомпонентных АГП. За рубежом декларировалась концепция ступенчатого подхода, основанная на ЛП первого выбора: ББ и диуретиках, как средств монотерапии первого этапа и только в случае неэффективности на второй ступени применялась их комбинация [139]. Появление новых классов гипотензивных препаратов: дигидропиридиновых антагонистов кальция (блокаторы кальциевых каналов) (АК), иАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), и их применение показало, что все они обладают схожим антигипертензивным эффектом и могут выступать в роли ЛП первой ступени. В 2006 г. британские и американские КР вывели ББ из списка ЛП первого выбора в связи с меньшим вазо- и кардиопротективным эффектом, неудовлетворительным профилактическим эффектом в отношении цереброваскулярных осложнений у пожилых. Британскими исследователями была также предложена оптимизированная схема ступенчатой терапии в 2006 г.: пациентам молодого возраста назначались иАПФ или БРА, пациентам старше 55 лет — АК и диуретики, на втором этапе — комбинации на основе БРА или иАПФ. Таким образом, с 70-х гг. прошлого века до первой декады XXI в. ступенчатый подход доминировал как стратегия лечения [140].

Наряду с возросшими возможностями влияния на неизвестные ранее механизмы АГ новых лекарственных средств (ЛС), оказалось, что каждый из них, используемый в качестве монотерапии, не обеспечивает лучшего контроля АГ чем, например, хлорталидон, известный с 70-х гг. XX в. С другой стороны, оказалось, что новые препараты, обеспечивая одинаковый со старыми гипотензивный эффект, способны улучшать профиль ССО. Стало ясно, что плейотропизм наиболее ярко проявляется у блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) путем блокады множественных неблагоприятных эффектов ангиотензина II (воспалительного, фибротического, сопутствующей активации нейрогормонов: норадреналина, альдостерона, дисфункции эндотелия, инсулинорезистентности и др). С другой стороны, был доказан тот факт, что главной пользой АГП является само снижение АД, достижение целевых уровней и только в этом случае плейотропизм позволяет получить дополнительные преимущества. Вместе с тем, возросшие возможности фарминдустрии сопровождаются увеличением бремени АГ, которая, как и прежде, является наиболее значимым ФР ССЗ.

Учитывая данные обстоятельства фокус фарминдустрии сосредоточился на создании низкодозовых комбинированных АГП. Данная концепция была использована в нашей стране в форме комбинаций периндоприла и индапамида, которые стали доступны в конце заключительного десятилетия XX в. Действительно, вышеуказанные компоненты хорошо изучены в крупных международных РКИ. Довольно быстро — к 2004 г. ЛП на основе периндоприла и индапамида обзавелись еще двумя дозировками, вплоть до полной суточной дозы в одной таблетке. Данный факт отражает тенденцию к интенсивной АГТ, которая достигается как увеличением дозировок ЛП, входящих в состав фиксированных комбинаций, так и увеличением количества ЛС в многокомпонентных таблетках. Тенденцией современного этапа являются не только двухкомпонентные АГП, нашедшие отражение в таких комбинациях как: 1) иАПФ и тиазидный диуретик; 2) БРА и тиазидный диуретик; 3) АК и иАПФ; 4) БРА и АК; 5) ББ и тиазидный диуретик; 6) ББ и АК; 7) АК и тиазидный диуретик, но и трехкомпонентные: 1) иАПФ, АК и диуретик; 2) БРА, АК и диуретик.

Концепция, изложенная в рекомендациях 7 профессиональных сообществ США, 2017 г., снизила планку АД, определяющую наличие АГ [140]. Не только осознание АГ как важнейшей детерминанты ССЗ, но и накопленные данные о безопасности современных фармацевтических препаратов положены в основу этого интенсивного подхода. Схожие тенденции нашли отражение и в рекомендациях ЕОК 2019 г. [141]. Необходимость снижения целевого АД <130 и 80 мм рт.ст. может быть успешно решена применением многокомпонентных ЛП. Важным представляется тот факт, что эти комбинации столь же безопасны, как и монотерапия, не требуют сложного подбора или такой подбор ограничивается перебором внутри торгового названия, который может осуществить сам пациент. Исследование SPRINT (2015 г.) в группе с жестким контролем АД показало, что не стоит опа-

саться возможных нежелательных лекарственных реакций, поскольку они не ассоциированы с более высокой смертностью [142]. Современные европейские рекомендации 2019 г. увеличивают роль фиксированных комбинаций, которые претерпели эволюцию. Она заключается в том, что сначала они были низкодозовыми, из-за опасности побочных эффектов, которые для всех их компонентов дозозависимы. Теперь же доступен широкий спектр фиксированных комбинаций вплоть до полнодозовых — как отражение доказательной базы, свидетельствующей об их безопасности.

Внедрение новых методов измерения АД с помощью автоматических приборов привело к появлению новых дефиниций — маскированной АГ у леченных и нелеченных пациентов, которые отражают тот факт, что врачебные измерения АД не позволяют точно определить наличие АГ у пациента, и не позволяют точно ответить на вопрос, насколько эффективно он лечится. Традиционно, данные регистровых исследований свидетельствуют о низком должном контроле АГ в российской популяции. Доступность домашнего мониторирования с помощью электронных коммерческих устройств, валидированных для клинического использования является основой для оптимизированного лечения АГ на основе фиксированных гипотензивных комбинаций и меняет паттерналистическую парадигму участия врача в этом процессе. Применение "полипилюли" тесно связано с таким важным клиническим явлением, как приверженность лечению. Основные аспекты комплаентности у коморбидных пациентов отражены в главе 8 части I настоящего руководства, однако следует подчеркнуть, что назначение многокомпонентных ЛП способствует увеличению приверженности пациентов лечению на 20%, что неизбежно повышает его эффективность.

Концепция мультитаргетной "полипилюли". Несмотря на то, что распространенность АГ растет во всем мире, количество ее осложнений, ведущих к смертности и инвалидизации, существенно сократилось, например, геморрагического инсульта. Однако на первое место устойчиво вышли проявления атеросклероза. Связь этих двух патологических процессов впервые была определена как клиническая проблема в нашей стране А.Л. Мясниковым. АГ является признаком метаболического неблагополучия, что отражено в концепции метаболического синдрома (МС), и способствует дисфункции сосудистого эндотелия, запускающего каскад атерогенных механизмов в артериальной системе жизненно важных органов и на периферии, определяя сердечно-сосудистый континуум, связывающий воедино этапы ССЗ. Трансформация сосудистой стенки в процессе возрастного ремоделирования создает основу для патологических механизмов, которые в свою очередь ускоряют процессы старения. В патогенезе связанных с возрастом заболеваний, наиболее важными из которых являются ассоциированные с атеросклерозом: ИБС, цереброваскулярные болезни, болезни периферических артерий, СД, — АГ является ключевым фактором. Возможность затормозить и, в некоторой степени, повернуть вспять процессы ремоделирования сосудистой стенки путем коррекции АД доказаны в отношении позитивной динамики тканевых биомаркеров — толщины комплекса интима-медиа и скорости распространения пульсовой волны. Обратное развитие гипертрофии ЛЖ, профилактика ХСН и терминальной хронической почечной недостаточности (ХПН) также являются ярким свидетельством эффективности АГТ. Снижение кумулятивной летальности под воздействием гипотензивной терапии — хорошо доказанный факт во всех возрастных категориях населения.

Общепризнанным является тот факт, что статины как мощный компонент первичной профилактики ССЗ должны использоваться у пациентов высокого риска. Новейшие исследования, например, HOPE-3 свидетельствуют о высокой эффективности розувастатина в дозе 10 мг в сутки в качестве монотерапии, так и в комбинации кандесартана с гидрохлоротиазидом в профилактике ССЗ и смертности у пациентов даже с умеренным риском. Это исследование включало более 12 000 пациентов из 21 страны различной расовой и этнической принадлежности, в среднем возрасте 66 лет [143]. Положительные эффекты достигнуты без увеличения частоты отмены исследуемых ЛП и новых случаев СД, почечной и печеночной дисфункции, синкопов, онкозаболеваний.

2019 г. ознаменован в клинической медицине важнейшим событием — появлением нового термина "хронический коронарный синдром", который нашел свое отражение в рекомендациях ЕОК. При этом изменение наименования, отражающего сердечно-сосудистый континуум, это не просто смена дефиниции, но признание непрерывности прогрессирования ИБС. Фактически в рамках современной парадигмы ИБС хронические стабильные коронарные атероматозные бляшки внезапно становятся нестабильными после разрыва или эрозии поверхности, манифестируя как ОКС. Осознание этой проблемы диктует необходимость фокусировки фармакотерапии в кардиологии на вторичную профилактику ССО. Данная задача может быть успешно решена путем применения мультитаргетных фиксированных комбинаций, призванных решать целый ряд задач: устранять основные ФР, обеспечивать плейотропные эффекты, осуществлять кардиоваскулярную протекцию и являться неотъемлемой частью лечения пациентов с ИБС, наряду с другими превентивными мероприятиями для снижения сердечно-сосудистых рисков (ССР).

История комбинации АГП со статинами началась после исследования ASCOT [144], в котором была доказана эффективность добавления всего лишь 10 мг аторвастатина к гипотензивной терапии у пациентов с АГ. Комбинацией ЛС, часто используемой на практике, стало сочетание амлодипина и аторвастатина, выпускаемой зарубежными фармацевтическими фирмами.

В настоящее время на российском лекарственном рынке имеются комбинации АК, иАПФ и статина в различных фиксированных дозировках, опыт использования которых свидетельствует об отсутствии межлекарственного взаимодействия. Показанием к применению данных комбинаций является АГ высокого риска. Эти комбинированные ЛП вызывают надежды на успехи в первичной медикаментозной профилактике ССЗ при популяционном подходе. АСК исключена для этих целей, поскольку увеличивает риск кровотечений и недостаточно эффективна (ЕОК, 2016 г.).

В проспективном исследовании среди популяции жителей Лозанны (Швейцария) в возрасте 40-80 лет изучалась частота возможного и действительного применения комбинированного лечения — аналога мультитаргетных фиксированных комбинаций. Исследование проводилось в два периода — в 2009-2012 гг. и в 2014-2017 гг. Соответственно, в первом периоде наблюдалось 5038, во втором — 4956 человек. Потребность в мультитаргетных комбинированных ЛП определялась наличием высокого ССР у обследуемых по шкале более 5%, или перенесенным ССЗ. Были оценены четыре эквивалента мультитаргетных фиксированных комбинаций: 1) статин + любой гипотензивный препарат + аспирин; 2) статин + любой АГП без АСК; 3) статин + АК; 4) статин + АК + иАПФ. В первом периоде наблюдения потребность в любой из этих комбинаций составила 20,6% от общего количества обследованных и 27,7% в течение второго периода наблюдения. Реальное использование эквивалентов мультитаргетных комбинированных ЛП выявлено всего у одной трети: 29,5% в первом периоде и 30,4% — во втором. Потребность в любом из эквивалентов мультитаргетных фиксированных комбинаций связана с возрастом, мужским полом, перенесенным ССЗ, ФР, особенно курением [145].

В метанализе обсервационных исследований, включающего 101943 пациента, находившихся на комбинированном лечении статинами и АГП и 75845 пациентов на комбинированной АГТ сравнивались приверженность лечению и исходы в зависимости от раздельного применения или использования фиксированных комбинаций. Комплаентность оценивалась как отношение количества дней приема всех компонентов фармакотерапии к общему количеству дней. Через 6 и 12 мес. терапии прием фиксированных комбинаций ассоциировался с высокой приверженностью лечению. Применение комбинированных ЛП было связано со значительным снижением систолического АД (САД), что привело к тому, что меньшее число пациентов на раздельной терапии достигало целевых параметров АД. Посещения амбулаторных врачей, кабинетов неотложной помощи и госпитализации, как общие, так и связанные с АГ, наблюдались реже в группах фиксированных комбинаций: госпитализация по всем причинам: 15,0% против 18,2%, посещений отделений неотложной помощи по всем причинам: 25,7% в сравнении с 31,4% и посещений отделений неотложной помощи, связанных с АГ: 9,7% в сравнении с 14,1% [146].

В трех одинаково спланированных РКИ (UMPIRE, IMPACT, Kanyini GAP) сравнивалось лечение на основе "полипилюли" (АСК 75 мг + симвастатин 40 мг + атенолол 50 мг или гидрохлоротиазид 12,5 мг) с обычным лечением у лиц с ССЗ или высоким рассчитанным ССР. Первичными результатами были самоотчеты о приверженности комбинированной терапии (антитромбоцитарные препараты, статины и не менее двух АГП), а также разница в среднем САД (по данным СМАД) и уровне ХС ЛНП через 12 мес. В анализе использовались модели случайных эффектов. Среди 3140 пациентов из Австралии, Англии, Индии, Ирландии, Новой Зеландии и Нидерландов (75% мужчин, средний возраст 62 года) средний срок наблюдения составил 15 месяцев. На исходном уровне 84%, 87% и 61%, соответственно, принимали статины, антитромбоцитарные препараты и, как минимум, два АГП. Через 12 мес., по сравнению с обычным лечением, участники, принимавшие "полипилюлю", имели более высокую приверженность к комбинированной терапии (80% против 50%), более низкое САД (-2,5 мм рт.ст.) и более низкий уровень ХС ЛНП (-0,1 ммоль/л). Базовый уровень лечения был основным модификатором эффекта для приверженности, а также величина САД, причем наибольшее улучшение наблюдалось среди тех, кто был далек от целевых уровней исходно [147].

С целью оценки клинической эффективности тройной комбинации (статин + АК + иАПФ) и влияние ее на основные факторы ССЗ в условиях реальной клинической практики в 31 регионе РФ были включены в исследование ТРИУМВИРАТ 1165 больных АГ с неконтролируемым АД. Средний возраст пациентов составил 59 лет, срок наблюдения — 3 мес. На фоне терапии САД снизилось с 164,7 до 129,8 мм рт.ст., ДАД — с 97,3 до 80,4 мм рт.ст. Целевое значения АД (САД <140 и ДАД <90 мм рт.ст.) достигли 73% пациентов с ранее неконтролируемой АГ. Уровень ОХС снизился с 6,33 до 4,69 ммоль/л, ХС ЛНП — с 3,80 до 2,32 ммоль/л [148]. Данная фиксированная комбинация исследована у пациентов с АГ высокого ССР и призна-

ками каротидного нестенозирующего атеросклероза. В течение 12 мес. терапия сопровождалась не только ожидаемой нормализацией АД, ХС ЛНП, но и уменьшением специфических ФР ССО — маркеров фиброза, артериальной жесткости [149].

В открытом многоцентровом исследовании у 60 пациентов с АГ, до этого принимавших двойную комбинацию гипотензивных средств, переключение на ЛП, содержащий помимо иАПФ и АК розувастатин привело к дополнительному снижению центрального АД и измеренного на плечевой артерии, с уменьшением ХС ЛНП на 44%, триглицеридов на 36%, а также уровня С-реактивного белка [150].

В настоящее время имеются данные трех независимых, крупных и долгосрочных исследований в области первичной профилактики, показывающие, что комбинация АГП и статинов в низких дозах (с АСК или без него) снижает риск ССЗ примерно на 38%, а RR побочных эффектов ниже на 50%, даже при включении АСК в состав "полипилюли" [151-153]. Преимущества наблюдаются у людей с широким диапазоном значений ХС ЛНП или АД, с СД или без него, а также с наличием или отсутствием других ФР. Однако польза была наименьшей у людей моложе 55 лет. В четвертом исследовании сообщалось, что "полипилюля", включающая статин, иАПФ и аспирин, снижает частоту ССЗ примерно на 25% по сравнению с обычным лечением после ИМ [154]. Это первое РКИ, доказывающее эффективность многокомпонентного ЛП во вторичной профилактике ССЗ.

Эти данные указывают на то, что использование "полипилюли" у широкого круга лиц в возрасте 55 лет и старше может безопасно и существенно снизить риск будущих ССЗ без специальных подходов к скринингу. В сочетании с отказом от курения, вероятно, "полипилюля" может снизить бремя ССЗ более чем наполовину. Мультитаргетные многокомпонентные ЛП следует рассматривать не как новый ЛП, а как недорогостоящую стратегию внедрения для эффективного снижения ССЗ в странах по всему миру. Даже при внедрении только на 50%, по оценкам Yusuf S. и Pinto F.J. [155], использование "полипилюли" позволило бы избежать примерно 2 млн смертей от ССЗ и 4 млн ССО каждый год. Эти существенные выгоды имеют решающее значение для достижения целей ВОЗ. Цель устойчивого развития — снизить смертность от ХНИЗ на 30% во всем мире к 2030 г. (при 50% внедрении) и на 50% к 2040 г. (при 80% внедрении).

Ежегодно из-за ССЗ происходит ~18 млн смертей, из которых 80% приходится на страны с низким и средним уровнем дохода[17]. В этой связи, концепция "полипилюли" может быть применима в странах с низким внутренним валовым продуктом и слабым развитием системы здравоохранения, там, где персонифицированные подходы к профилактике нереализуемы, прежде всего, по экономическим причинам, в связи с низкой культурой населения по отношению к своему здоровью, а соответственно, низкой комплаентностью и парситипативностью. В странах с развитой системой здравоохранения применение полипилюли имеет ограниченное применение для определенных категорий пациентов.

Pro et contra в использовании "полипилюли" в широкой клинической практике. Как уже было сказано выше, "полипилюля" имеет ряд ограничений для первичной и вторичной профилактики, в связи с которыми, в том числе, многокомпонентные ЛП не включены в отечественные КР. Вместе с тем "полипилюля" тесно связана с такими явлениями, как приверженность лечению и полипрагмазия, проблема которых подробно рассмотрена выше (в главах 8 и 9).

К положительным эффектам применения комбинированной терапии можно отнести следующее:

1. Быстрое достижение целевого уровня АД, повышение за счет этого комплаентности и, как следствие, уменьшение количества визитов к врачу.
2. Эффективная органопротекция путем воздействия на каскад патофизиологических процессов, лежащих в основе заболевания, что в конечном итоге позволяет добиться основной цели терапии АГ — снижения ССР.
3. Положительное и/или нейтральное воздействие на основные параметры метаболизма, используемые для стратификации риска ССО.
4. Уменьшение частоты и выраженности побочных эффектов за счет взаимонейтрализующего действия ЛП в составе комбинации, а также снижения их терапевтической дозы.
5. Повышение приверженности назначенной терапии (которая, как правило, у больных кардиологического профиля невысока) благодаря максимально упрощенному режиму приема (оптимальным вариантом является использование принципа "один день — одна таблетка").
6. Возможность терапевтического воздействия на несколько нозологических единиц, что особенно актуально у кардиологических пациентов, с учетом частой мультиморбидности.

Вместе с тем, при всех положительных эффектах воздействия комбинированных ЛП существует ряд нежелательных аспектов их применения. Упрощение лечения с помощью данного подхода — применения комбинированной терапии целесообразно лишь в тех случаях, если предварительно у конкретного больного была установлена необходимость, эффективность и безопасность в применении каждого из компонентов фиксированной комбинации. В условиях современного подхода к лекарственной терапии следует считать

[17] WHO. Global status report on noncommunicable diseases 2010. https://apps.who.int/iris/handle/10665/44579.

наиболее значимой проблему межлекарственного взаимодействия, которая во многом может быть решена созданием фиксированных комбинаций, тщательно проработанных с точки зрения фармакокинетических параметров. Например, на российском рынке в начале XXI в. стала доступной комбинация амлодипина 5 мг и аторвастатина 10 мг. К сожалению, фармакокинетические свойства каждого из этих компонентов при совместном их использовании менялись в сторону увеличения их концентрации в крови, например, этот параметр для аторвастатина возрастал в 2-3 раза под влиянием амлодипина, блокировавшего фермент системы цитохрома, метаболизирующего аторвастатин [156]. Потенциально это может приводить к большой межиндивидуальной вариабельности эффективности и к росту побочных эффектов, свойственных каждому из компонентов.

Существует проблема в отношении возможности снижения доз препаратов, входящих в состав комбинации или отмены какого либо компонента многокомпонентной таблетки у тех больных, у которых на фоне АГТ эффективный контроль АД сохраняется в течение длительного времени или когда контроль АД достигается коррекцией ФР, что нивелирует их прессорные воздействия на организм пациента. Несмотря на то, что взаимодействия двух препаратов из разных групп АГП хорошо изучены, нет убедительных данных о безопасности их применения в различном сочетании у человека. Рекомендации по использованию рациональной комбинированной терапии с применением трех и более препаратов носят в основном эмпирический характер и основываются на наблюдениях в малых группах. Этот вопрос нуждается в дальнейшем углубленном исследовании.

Проблема применения многокомпонентного АГП может быть решена в перспективе применением альтернативы фиксированной в одной таблетке комбинации — сочетанием гипотензивных средств, фиксированных в одном блистере. Такое сочетание обладает, помимо всех положительных свойств фиксированных комбинаций указанных выше, собственными преимуществами:

1. Возможность корректировки дозы отдельных компонентов, входящих в фиксированную в одном блистере комбинацию, что позволяет добиться высокой эффективности при сохранении безопасности и высокой приверженности лечению.

2. Возможность выявления нежелательного явления отдельного компонента комбинации в блистере и замена его на другой препарат из той же или другой группы АГП.

3. Возможность при недостаточности гипотензивного эффекта, заменить ЛП из той же группы АГП или другой группы, что не ведет за собой снижения комплаентности.

4. Возможность создания фиксированных в одном блистере трех и более препаратов в зависимости от профиля ССР у конкретного пациента, т.е. обеспечение персонифицированного подхода к терапии.

Следует признать, что профилактические медицинские осмотры, диспансеризация и ДН как важнейшие инструменты профилактической медицины имеют значение только в том случае, если меняют воздействие на компоненты выявленного высокого риска ССЗ у конкретного пациента. Воздействие сразу на каскад факторов патогенеза ССЗ с применением мультитаргетной терапии является наиболее мощным комплексным воздействием, способным решить важную государственную задачу в области уменьшения смертности от ССЗ. Именно концепция мультитаргетной терапии способна преодолеет пропасть, существующую между достижениями интернальной медицины, и практическим использованием статинов у пациентов высокого риска, большинство из которых имеют АГ. В плане перспективы развития данной темы можно прогнозировать увеличение интереса к проблеме применения многокомпонентных ЛП совместно с использованием цифрового здравоохранения, средств телемедицины и искусственного интеллекта. Следует ожидать наиболее значимого клинического эффекта мультитаргетной "полипилюли" в тех случаях, когда речь идет о лечении пациентов с наиболее распространенными ХНИЗ, которые вносят наиболее существенный вклад в инвалидизацию и смертность населения: АГ высокого риска, СД, ХСН, ХОБЛ, БА и др. Особое значение применение многокомпонентных ЛП приобретает при лечении мультиморбидных пациентов и имеющих низкую приверженность лечению.

10. Грамотность в вопросах здоровья коморбидных пациентов

Коморбидные пациенты сталкиваются с множеством проблем: более частые и длительные госпитализации [133, 157, 158], частая полипрагмазия (вызывающая побочные эффекты) [159, 160], более высокие расходы на здравоохранение [161, 162] и использование более широкого спектра медицинских услуг [159, 161]. Более того, по мере увеличения числа медицинских работников, участвующих в лечении, более вероятно, что пациенты будут сталкиваться с фрагментарной медицинской помощью из-за противоречивых рекомендаций и способов оказания медицинской помощи. Это делает сбор информации и соблюдение рекомендаций еще большим испытанием, чем само заболевание, и, таким образом, мешает пациентам эффективно участвовать в собственном лечении [159, 161, 163].

Эффективное решение всех этих проблем требует от коморбиного пациента достаточного уровня грамотности в вопросах здоровья.

Грамотность в вопросах здоровья понимается как способность людей получать, понимать и использовать медицинскую информацию и услуги, необходимые для принятия соответствующих решений в отношении здоровья [164, 165].

Грамотность в вопросах здоровья включает в себя широкий набор навыков (чтение, письмо, счет, общение и в последнее время — использование цифровых технологий), необходимых для принятия решений в отношении здоровья и способности успешно ориентироваться в системе здравоохранения, специалистах, медицинских услугах [164]. Грамотность в вопросах здоровья признана ВОЗ важной детерминантой здоровья [165-168]. Следовательно, исследователи, клиницисты и ассоциации пациентов уделяют все больше внимания исследованиям в области грамотности в вопросах здоровья пациентов [169].

Эффективное общение между пациентом и врачом, которое способствует тому, что пациенты могут понять информацию о здоровье и рекомендации по лечению, которые они получают, и чувствовать себя достаточно комфортно, чтобы задавать вопросы или признавать, что они чего-то не понимают, имеет жизненно важное значение для успешного лечения и контроля хронических заболеваний, особенно для коморбидных пациентов [170].

Медицинские работники должны знать об уровне грамотности в вопросах здоровья своих пациентов, чтобы обеспечить эффективную передачу информации о здоровье и помочь пациентам в лечении и контроле заболеваний [171, 172]. Кроме того, грамотность в вопросах здоровья является необходимым условием для привлечения пациента к совместному принятию решений [173, 174].

Таким образом, выявление факторов, связанных с низким уровнем грамотности в вопросах здоровья, является важным шагом на пути к разработке эффективных стратегий вовлечения, профилактики и вмешательства для коморбидных пациентов в учреждениях ПМСП [171].

Существует ряд практических подходов, которые имеют научную доказательную базу в отношении эффективности в клинической практике. Например, *метод обратного обучения* ("а теперь Вы меня научите")[18]. Результаты исследований свидетельствуют о том, что данный метод позволяет снижать количество повторных госпитализаций, повышает приверженность терапии, изменяет поведение и образ жизни пациентов и улучшает общение с пациентами. Данный инструмент является одновременно простым в применении, но медицинские специалисты не всего и не сразу применяют его на практике[19].

Суть *метода обратного обучения* заключается в том, что специалист просит пациента повторить/пересказать своими словами то, что он ему сказал. Это, своего рода, техника активного слушания и обратной связи. Пациенту задаются открытые вопросы, на которые нельзя ответить "да" или "нет", например: "Я хочу быть уверен, что ясно объяснил, как принимать это лекарство. Не могли бы Вы объяснить мне своими словами, чтобы я был уверен, что разъяснил правильно?". Несмотря на то, что данный метод не кажется сложным, он становится еще проще, когда входит в привычку. Это эффективный инструмент, который может оценить разницу между успешными и неудачными результатами лечения пациентов и важно, чтобы медицинские специалисты знали, как им правильно пользоваться.

Применение данного метода *дает пациенту возможность понять*, что с ним происходит и попросить врача разъяснить, а врачу — сосредоточиться на наиболее важных выводах для пациента. Метод обратного обучения *может помочь медицинским специалистам* общаться с пациентами с низким уровнем грамотности в вопросах здоровья, но также может помочь в общении в целом — даже с людьми с высоким уровнем грамотности в вопросах здоровья.

Помимо недостатка знаний, есть и другие факторы, которые следует учитывать в коммуникации. Если человек расстроен, находится в сильном стрессе или испытывает боль во время консультации, его способность различать и сохранять информацию может резко снизиться. Обратное обучение особенно важно для пациентов с коморбидными состояниями. Исследование показывает, как указано выше. что использование данного метода позволяет снижать повторные госпитализации при хронических заболеваниях.

11. Особенности психоэмоционального состояния пациентов с коморбидностью

В течение последних десятилетий отмечается увеличение распространенности нарушений психического здоровья у населения большинства стран мира, наиболее частыми являются психоэмоциональные расстройства аффективного спектра — депрессии и тревожные расстройства [175, 176]. В РФ распространённость аффективных нарушений среди населения в целом составляет: 8,8% — депрессия и 18,1% — тревожные расстройства, однако среди пациентов с ХНИЗ, обращающихся за медицин-

[18] Сводный доклад № 65 Сети фактических данных по вопросам здоровья. Обзор имеющихся фактических данных о методах, механизмах и показателях, используемых для оценки стратегий, программ и мероприятий в сфере развития грамотности в вопросах здоровья на региональном, национальном и организационном уровнях. Копенгаген: Евробюро ВОЗ; 2019.

[19] 10 Elements of Competence for Using Teach-back Effectively https://pdf4pro.com/view/10-elements-of-competence-for-using-teach-back-3a34e3.html.

ской помощью в амбулаторные и стационарные учреждения здравоохранения, частота встречаемости депрессии и тревожных расстройств в несколько раз выше [177, 178].

Исследовательский интерес к изучению взаимодействий между хроническими заболеваниями и психоэмоциональными расстройствами, в первую очередь депрессией и тревогой, значительно возрос за последние годы, учитывая их высокую распространенность у лиц, имеющих хотя бы одно хроническое заболевание по сравнению с теми, у кого нет ни одного заболевания [179]. Согласно данным ВОЗ, лица с хроническими заболеваниями значительно чаще страдают от депрессии и тревожных расстройств, что свидетельствует о значимости проблемы коморбидности хронических соматических заболеваний и психоэмоциональных нарушений [180, 181].

В настоящее время высокая распространенность депрессии и тревожных расстройств наиболее часто регистрируется среди пациентов с такими хроническими патологиями как: ССЗ, ХОБЛ, СД, ХБП и онкологические заболевания [182-188]. Проведенные исследования показали, что психоэмоциональные расстройства могут увеличивать риск развития, как хронических соматических патологий, так и их неблагоприятных исходов [189-196]. Кроме того, отмечено, что психоэмоциональные нарушения почти в три раза чаще встречаются у лиц с мультиморбидностью, т.е. наличием двух или более хронических соматических заболеваний, по сравнению с лицами без мультиморбидности или без хронических заболеваний [197-199].

Хронические соматические заболевания и психоэмоциональные нарушения могут развиваться независимо или быть взаимосвязанными на разных этапах своего формирования и прогрессирования. Психологические аспекты такой коморбидности заключаются в том, что пациенты могут неохотно признавать наличие психоэмоциональных нарушений или даже не осознавать их наличие, ввиду перекрывающихся физических симптомов тревоги или депрессии с имеющимися соматическими заболеваниями. Принимая во внимание тот факт, что психоэмоциональные нарушения являются частым осложнением хронических соматических заболеваний, они могут способствовать ухудшению течения болезни, влиять на самоконтроль и приверженность к терапии. Наблюдательные исследования показали, что мультиморбидность часто предшествует развитию психоэмоциональных нарушений — депрессии и тревожных расстройств, что можно объяснить такими факторами, как хроническая боль, слабость, тяжесть симптомов соматических заболеваний и значимые функциональные нарушения [198, 199].

ССЗ и психоэмоциональные нарушения. Наиболее хорошо изучена взаимосвязь психоэмоциональных нарушений и ССЗ. Депрессия и тревожные расстройства связаны с основными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями, повторной госпитализацией и смертью, независимо от традиционных ФР [200-202].

С депрессией чаще всего ассоциированы атеросклеротические ССЗ [203], что предвещает неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы. Каждый пятый пациент с ИБС или ХСН страдает депрессией [202]. Пациенты с ССЗ и депрессией подвержены повышенному риску повторных сердечно-сосудистых событий и смертности. У пациентов с депрессией и ОКС в 2 раза увеличивается риск серьезных сердечно-сосудистых событий в будущем. Высокий уровень депрессии ассоциируется с ранее перенесенным инсультом у мужчин и мультиморбидностью (>3 хронических заболеваний) у женщин. Депрессия почти в 2 раза увеличивает риск возникновения ИБС, в 1,4 раза риск инсульта и в 1,2 раза общую смертностью [201].

Особенно негативно депрессия влияет на сердечно-сосудистый прогноз после ОКС [202]. По данным исследования ЭССЕ-РФ женщины с субклинической или клинически выраженной депрессией умирали в 2,2 и 2,4 раза чаще, а мужчины с субклинической или клинически выраженной клинической депрессией чаще в 1,5 раза. Клиническая депрессия увеличивает риск комбинированных смертельных и не смертельных исходов у больных с АГ и ИБС в 1,6 раза, риск смерти от ССЗ в 1,6 раза и риск смерти от всех причин в 1,8 раза [177, 204]. У лиц пожилого возраста усиление депрессивных симптомов связано со смертностью от всех причин [205]. Депрессия связана с привычками, негативно влияющими на здоровье (курение, гиподинамия, нерациональное питание и т.д.) и ассоциирована со снижением приверженности к лечению [206].

Тревожные расстройства также широко распространены среди различных групп населения России и составляют по данным исследования ЭССЕ-РФ 18,1% (мужчины — 10,9% и женщины — 22,7%) [177]. Тревожные расстройства в течение жизни развиваются почти у четверти популяции, а симптомы патологической тревоги выявляются у 30-40% больных, обращающихся к ВОП [207]. Тревожные состояния являются независимыми ФР ИБС, кардиальных осложнений и смерти вследствие ОКС. Показана значимая связь тревожных расстройств и риска развития ОКС [207]. Тревожные расстройства увеличивают риск возникновения и развития ССЗ, особенно в мужской популяции и представляют прогностический риск для последующих серьезных неблагоприятных коронарных событий у лиц с ССЗ (ОКС, ХСН, коронарной реваскуляризации и инсульта) [207, 208].

Показано, что обучение управлению стрессом, контролируемая физическая активность, применение техник релаксации, когнитивно-поведенческая терапия и психотерапевтическое вмешательство (групповое и индивидуальное) способствуют: снижению выраженности стресса, напряжения, тревожных и депрессивных симптомов, улучшению общего самочувствия и эмоционального фона, а также характеризуются улучшением результатов лечения ССЗ и снижением смертности от всех причин [209-211].

Терапия депрессии селективными ингибиторами обратного захвата серотонина у пациентов с ИБС снижает частоту повторной госпитализации и смертность от всех причин [212, 213]. У пациентов с ХСН применение любых антидепрессантов связано с повышенным риском сердечной и общей смертности [214]. Терапия многими психофармакологическими препаратами связана с повышенным риском внезапной сердечной смерти, поэтому пациентов с ССЗ и тяжелыми психическими заболеваниями необходимо курировать совместно с психиатрами [215, 216].

ХОБЛ и психоэмоциональные нарушения. Депрессия и тревожные расстройства являются частыми коморбидными состояниями у пациентов с ХОБЛ, но их влияние на основные показатели здоровья данной группы пациентов до настоящего времени остается плохо изученным [217]. Показано, что депрессия и тревожные расстройства могут увеличивать риск обострения ХОБЛ и госпитализаций, что требует дополнительного изучения с целью уточнения механизмов взаимосвязи. Также было показано, что депрессия и тревожные расстройства при обострении ХОБЛ связаны между собой, при этом влияние тревожных расстройств больше ассоциировано с течением острой фазы ХОБЛ, а на клинические проявления депрессии влияет частота госпитализаций [218].

Описано значимое влияние психоэмоциональных нарушений у пациентов с ХОБЛ на приверженность к терапии. Согласно данным исследований, почти половина пациентов с ХОБЛ не соблюдают назначенное лечение и сообщают о тревоге и депрессии как о сопутствующих заболеваниях, что приводит к более высокой частоте обострений, госпитализаций и худшим клиническим исходам. При этом была выявлена значимая отрицательная взаимосвязь между депрессией, тревогой и приверженностью к терапии у пациентов с ХОБЛ. Однако, в случае присоединения эффективного лечения психоэмоциональных нарушений, отмечалось снижение риска госпитализации пациентов с ХОБЛ, ввиду возрастания приверженности к терапии поддерживающими дозами ингаляционных препаратов [219].

В крупном когортном национальном исследовании было отмечено увеличение распространенности психоэмоциональных нарушений (депрессии и/или тревожных расстройств) с 5 до 21,3% в течение 2 лет с момента диагностирования ХОБЛ, в то время как распространенность данных нарушений в контрольной популяции за тот же период увеличилась незначительно — с 2,8 до 4,1% [220].

Тревожные расстройства и депрессия, наряду с ХСН, ИБС, инсультом, остеопорозом и раком легких, вошли в список коморбидных заболеваний, связанных с увеличением числа тяжелых обострений ХОБЛ. Еще одним тревожным открытием стала связь депрессии с повышенной смертностью у пациентов с ХОБЛ [220]. Проведенные исследования продемонстрировали негативное влияние психоэмоциональных расстройств на прогноз пациентов с ХОБЛ, связанное со снижением приверженности к лечению и уменьшением физической активности в сочетании с общим падением КЖ, что, в свою очередь, может являться причиной частых тяжелых обострений, требующих госпитализации и приводящих к увеличению смертности [221].

Несмотря на данные, свидетельствующие о высокой распространенности и чрезвычайно негативном влиянии психоэмоциональных нарушений на течение ХОБЛ, в настоящее время проведено очень мало клинических исследований с применением как фармакологических, так и психологических методов лечения депрессии и тревожных расстройств у пациентов с ХОБЛ. Рекомендации для будущих исследований должны включать изучение причинно-следственных связей и механизмов, объясняющих взаимосвязь между тревогой, депрессией и течением ХОБЛ, а также разработку комплексного систематического подхода в терапии данных состояний.

СД и психоэмоциональные нарушения. Примерно треть пациентов с СД 1 типа (СД1) и СД2 испытывает клинически значимые симптомы эмоционального дистресса, начиная от проблем адаптации и заканчивая более распространенными психоэмоциональными нарушениями, включая тревогу, депрессию и расстройства пищевого поведения [222-224].

Эпидемиологические исследования показали, что у пациентов с СД1 и СД2 в два раза повышен риск развития клинической депрессии и тяжелых тревожных расстройств по сравнению с населением в целом [225-227]. Развитие таких коморбидных состояний как большое депрессивное расстройство и/или генерализованное тревожное расстройство ассоциировано с инвалидностью у больных с СД [228]. У женщин с СД2 на ранних сроках беременности симптомы тревоги и/или депрессии выявляются в 40%, что негативно влияет на достижение оптимального контроля гликемии на поздних сроках беременности [229]. В метаанализе, включившем 43 РКИ, изучавших результаты медикаментозного и немедикаментозного лечения депрессии у 3 543 пациентов с СД, было показано положительное влияние применяемых методов лечения при

коморбидной депрессии, однако данная терапия не приводила к улучшению гликемического контроля [230]. Данные, полученные в систематическом обзоре, подтвердили минимальный клинический эффект от методов психотерапии психоэмоциональных нарушений в улучшении контроля за уровнем HbA_{1c} у взрослых с СД1 и СД2 [187]. Таким образом, психоэмоциональные расстройства, такие как тревожные расстройства и депрессия, поддаются эффективному лечению у пациентов с СД, однако результаты влияния данной терапии на гликемический контроль весьма скромные [230, 231].

ХБП и психоэмоциональные нарушения. Распространенность депрессии и тревожных расстройств у пациентов с ХБП возрастает от 1 к 5-й стадии ХБП и составляет от 21% до 39%, а для перенесших трансплантацию почки — 25,7%. Психоэмоциональные расстройства развиваются примерно у четверти взрослых пациентов с ХБП вне зависимости от причины почечной патологии [185, 232].

Пациенты с ХБП, страдающие депрессией, имеют низкое КЖ, высокую частоту госпитализации и более низкую продолжительность жизни, чем пациенты без депрессии. Однако, применение антидепрессантов, эффективных в популяции в целом, не изучено у пациентов с ХБП в отношении исходов [233]. Изменение фармакокинетических параметров многих ЛП, применяемых для лечения психоэмоциональных нарушений, требует коррекции доз у пациентов с ХБП. Так, при ХБП 3-5 стадий необходимо снизить дозы: селегилина, амитриптилина, венлафаксина, десвенлафаксина, милнаципрана, бупропиона, ребоксетина, тианептина и многих других активно применяемых ЛП в психофармакотерапии. С другой стороны, доказательств эффективности терапии антидепрессантами, по сравнению с плацебо, у пациентов с ХБП 3-5 стадии и коморбидными психоэмоциональными нарушениями, в настоящее время недостаточно [233]. Более того, существующие данные свидетельствуют о том, что у части пациентов с ХБП 5 стадии антидепрессанты могут приносить больше вреда, чем пользы, поэтому целесообразно проведение исследований по оценке селективной отмены данной терапии [234].

Таким образом, для изучения возможного влияния психофармакотерапии на прогноз пациентов с ХБП и коморбидными психоэмоциональными состояниями требуется проведение хорошо спланированных РКИ.

Онкологические заболевания и психоэмоциональные нарушения. Пациенты с онкологическими заболеваниями подвержены высокому риску развития психоэмоциональных нарушений в сочетании с низким КЖ, связанным с состоянием здоровья. ~42,7% и 24,8% пациентов с онкологическими заболеваниями чувствуют тревогу и депрессию, и только ~15,5% из них принимают лекарства для лечения данных состояний [235]. Распространенность депрессии у онкологических больных колеблется от 8% до 24% и зависит от типа рака и этапа лечения. Распространенность депрессии различается у пациентов с разными видами рака: от 3% у больных раком легкого до 31% у больных раком пищеварительного тракта. Также распространенность депрессии достигает максимума во время активного лечения 14-27% [187].

Исследования показали, что клинически выраженные депрессия и тревога связаны с более высокой заболеваемостью раком и более низкой выживаемостью при раке. Психологический дистресс (симптомы субклинической депрессии и тревоги) связан с более высокой смертностью от рака и более низкой выживаемостью при раке, но не с увеличением заболеваемости раком. В целом, депрессия и тревожные расстройства связаны с повышенным риском развития рака легких, рака молочной железы, рака полости рта, предстательной железы и кожных покровов, а также с более высоким риском смерти от рака легких, мочевого пузыря, молочной железы, прямой кишки, кроветворной системы, почек и предстательной железы, а также с повышенным риском смерти от любых причин у больных раком легких [236].

Было показано, что ранние психотерапевтические вмешательства, такие как психотерапия и отпускаемые по рецепту лекарства, могут положительно повлиять на психическое благополучие и КЖ пациентов с онкологическими заболеваниями [234].

Таким образом, данные современных исследований дают возможность предположить, что депрессия и тревога могут играть этиологическую роль и оказывать влияние на прогноз у пациентов с онкологическими заболеваниями. Раннее выявление и эффективное лечение депрессии и тревожных расстройств у онкологических больных, а также населения в целом, могут иметь важное значение, как для общественного здравоохранения, так и для клинической практики.

ЧАСТЬ 2
Частные вопросы коморбидности

ГЛАВА 1
Сердечно-сосудистые заболевания и коморбидность

1.1. Ишемическая болезнь сердца и коморбидность

ИБС в большинстве случаев является более поздним звеном сердечно-сосудистого континуума, чем АГ, поэтому большая часть пациентов характеризуется наличием кардиоваскулярной мультиморбидности в виде сочетания этих двух заболеваний.

Подтверждением того, что ИБС представляет более поздний этап сердечно-сосудистого континуума, по сравнению с АГ, являются:

— более старший возраст пациентов с впервые выявленным диагнозом ИБС, чем с впервые выявленной АГ;

— значительно большая распространенность АГ в популяции и среди обращающихся за медицинской помощью;

— доля случаев мультиморбидности в виде сочетания АГ и ИБС существенно выше среди лиц с ИБС, чем среди пациентов с АГ.

ИБС, как и сочетающаяся с ней АГ, являются ФР развития ХСН, ФП, МИ, представляющих собой более поздние этапы сердечно-сосудистого континуума. ФР развития ИБС, в том числе ИМ, являются и некоторые хронические некардиальные заболевания (СД, ХОБЛ, анемия, ХБП и другие), в связи с чем когорта пациентов с ИБС характеризуется значительной долей случаев коморбидности с одним из них.

Особенность комбинированного медикаментозного лечения лиц с сочетанием ИБС и АГ, ХСН, ФП, острого либо перенесенного ранее МИ заключается в том, что назначение ряда ЛП с доказанным благоприятным действием на прогноз одновременно показано при двух и более из перечисленных заболеваний и их осложнений, то есть имеется множественность показаний к назначению мультитаргетной кардиоваскулярной фармакотерапии.

Прогноз у мультиморбидных больных с ИБС определяется в значительной степени не только тяжестью течения болезни, наличием перенесенного ИМ, но и другими коморбидными заболеваниями, как ССЗ, так и хроническими некардиальными, а также частотой назначения должной комбинированной кардиоваскулярной фармакотерапии.

Наиболее частые варианты коморбидности больных ИБС. ИБС в клинической практике характеризуется в большинстве случаев сочетанием с другими ССЗ (прежде всего с АГ, несколько реже с ХСН, ФП, перенесенным МИ), а также с хроническими некардиальными заболеваниями (СД, ХОБЛ, ХБП, анемией и другими) [4, 34, 107, 237]. С целью более точного анализа риска развития фатальных и нефатальных осложнений, определения стратегии и тактики оказания лечебно-профилактической помощи данной категории пациентов важное значение имеет структура мультиморбидности в каждом случае наличия ИБС [34, 237-239].

ИБС и артериальная гипертония. АГ является наиболее распространенным ССЗ и тесно связана с хронической ИБС. Наличие АГ диагностируется у большинства лиц, с ИБС, в том числе у перенесших ИМ [34, 42, 238-240]. Это в целом соответствует концепции сердечно-сосудистого континуума, разработанной Dzau V. и Braunwald E. [241, 242]. Снижение уровня АД, оптимально до целевого уровня, может значительно снизить развития как ИБС, так и ассоциированных с ней осложнений. Данные метаанализа подтверждают, что на каждые 10 мм рт.ст. снижения САД, риск развития ИБС может быть снижен на 17% [243]. Более низкие целевые значения АД (офисное АД <130 мм рт.ст.) были связаны с благоприятными исходами и одобрены клиническими Рекомендациями для лечения АГ ЕОК/European Society of Hypertension (ESH) 2018 [240]. Пациентов с АГ и хронической ИБС рекомендуется лечить до достижения целевого уровня офисного АД 130/80 мм рт.ст., поскольку повышенный уровень САД ⩾140 мм рт.ст. и ДАД ⩾80 мм рт.ст., а также снижение САД <120 мм рт.ст. и ДАД <70 мм рт.ст. связаны с повышенным риском [244, 245].

Вопрос о том, существует ли феномен J-кривой у пациентов с ИБС после реваскуляризации, остается неясным. У пациентов с АГ и ИБС терапия ББ и блокаторами РААС ассоциирована с улучшением прогноза после перенесенного ИМ [246]. У пациентов с ИБС и приступами стенокардии предпочтительными компонентами медикаментозного лечения являются ББ и АК.

В российской популяции сочетание АГ с СД или заболеванием печени увеличивает риск наличия ИБС в 3-4 раза, а при сочетании АГ, СД и заболевания печени, то есть трех заболеваний, ИБС выявляется в 8,7 раза чаще, чем при их отсутствии. Сочетания ИБС с АГ, СД и заболевания печени

в популяции взрослого населения встречаются часто, ассоциируются с общими ФР, увеличиваются с возрастом [16].

ИБС, хроническая сердечная недостаточность и инфаркт миокарда. ИБС является наиболее распространенной причиной СН в Европе [247]. Хроническая ИБС может приводить к систолической дисфункции из-за повреждения миокарда и ишемии, при этом у большинства пациентов с симптомной СН имеет место ФВ (<40%), хотя пациенты с ИБС могут также иметь симптомную ХСН при сохраненной ФВ (⩾50%). Пациенты с симптомной ХСН должны получать лечение в соответствии с рекомендациями ЕОК по СН 2021, 2023 [247].

Ведение пациентов с симптомной СН требует адекватной диуретической терапии преимущественно петлевыми диуретиками для уменьшения признаков и симптомов системного застоя, а также застоя в легких. Ингибиторы РААС (иАПФ, БРА, ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (АРНИ)) и адренергической нервной системы показаны для всех пациентов с ХСН [248]. При сохранении симптомов также показаны антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР). Титрация доз этих препаратов должна быть постепенной, чтобы избежать симптомной систолической гипотензии, почечной недостаточности или гиперкалиемии.

Вопрос о реваскуляризации миокарда должен рассматриваться у пациентов с ХСН на основании клинических данных, тяжести поражения коронарных артерий и ФР. Успешная реваскуляризация у пациентов с ХСН, обусловленной ишемической кардиомиопатией, может уменьшить выраженность дисфункции ЛЖ и улучшить прогноз за счет снижения ишемии и гибернации миокарда [249-251].

ХСН наиболее часто встречается у больных с ИБС (прежде всего — с перенесенным ИМ) и АГ [252-254]. При этом по данным объединенного анализа ряда проспективных популяционных когортных исследований *перенесенный ИМ является предиктором ХСН* не только со сниженной (⩽45%) ФВ ЛЖ, но, хотя и в меньшей степени, ХСН с относительно сохранной ФВ ЛЖ (>45%): RR 2,6 и 1,48, соответственно [255].

Причины возникновения и/или усугубления СН зависят от срока возникновения ИМ [256]. Так, сначала это не столько потеря жизнеспособного миокарда, сколько острая ишемия, приводящая к повышению его жесткости, наличие оглушения (сниженная сократимость жизнеспособного миокарда после его реперфузии), остро возникшие нарушения ритма и проводимости сердца, внутрисердечной гемодинамики. В дальнейшем присоединяется нарастающее повреждение (некроз) кардиомиоцитов, к усугублению которого могут приводить дистальная эмболизация коронарной артерии, нарушения микроциркуляции и реперфузионное повреждение. Все это активирует процессы воспаления. Возникновению и/или усугублению СН может способствовать сопутствующая патология (появление или усугублении анемии, нарушенной функции почек, бронхообструкции и др.).

В последние годы частота СН в период госпитализации с ИМ снижется, что может быть связано с одной стороны с повышением доступности быстрой и эффективной реперфузионной терапии, с другой — с широким распространением высокочувствительных маркеров некроза миокарда (сердечных тропонинов), позволяющих выявлять больных с минимальным повреждением миокарда, которое имеет значение для оценки прогноза заболевания, но вряд ли способно запустить процессы, приводящие к ХСН [257].

К возникновению и/или утяжелению СН после выписки из стационара приводят прежде всего последствия повреждения (некроза) кардиомиоцитов с формированием рубца, ремоделированием ЛЖ и хронической активацией нейрогуморальных систем (РААС, симпатической). Более выраженного ремоделирования ЛЖ после ИМ можно ожидать: у мужчин; при больших размерах ИМ; при поздней или безуспешной реперфузионной терапии; при выраженных нарушениях микроциркуляции [258]. Помимо неблагоприятных изменений геометрии ЛЖ при ремоделировании происходит истончение стенки ЛЖ, гипертрофия сохраненного миокарда, возможны ишемия миокарда, митральная регургитации и дальнейшая потеря кардиомиоцитов.

При современном уровне лечения ИМ частота госпитализаций с ХСН или смерти от ХСН через 1 год после ИМ у больных, до ИМ не госпитализировавшихся с ХСН, может достигать 30% (чаще всего в первые месяцы), затем — 1,3-2,2% в год [259]. Вместе с тем, через 1-1,5 мес. возможно и улучшение сократимости миокарда с уменьшением клинических проявлений СН и увеличением ФВ ЛЖ. Помимо правильного медикаментозного лечения это обычно бывает при наличии оглушенного миокарда, жизнеспособность которого была сохранена за счет своевременной реперфузии.

Очевидно, что последствия ИМ зависят не только от характера и последствий повреждения и наличия сохраняющейся ишемии миокарда, но и от исходного состояния сердца и сопутствующих заболеваний. Так, если у относительно молодого человека для этого требуется обширное повреждение миокарда и/или сохраняющиеся нарушения внутрисердечной гемодинамики, у больного с исходной ХСН и кардиомегалией для утяжеления ХСН будет достаточно существенно меньшего объема некротизированной сердечной мышцы.

Клинические ФР ХСН после перенесенного ИМ представлены в таблице 4. К ним можно отне-

Таблица 4

Клинические факторы риска ХСН после перенесенного ИМ [256]

Фактор риска	Повышение риска ХСН после ИМ
Возраст (на каждые 10 лет)	20-50%
Женский пол	15-34%
ИМ в анамнезе	21-89%
Артериальная гипертензия	7-70%
Сахарный диабет	30-42%
ХБП (на каждые 10 мл/мин/1,73 м^2)	10%
ЧСС (на каждые 10 уд./мин)	7-23%
Фибрилляция предсердий	20-51%

Примечание: ИМ — инфаркт миокарда, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений.

сти также многососудистое поражение коронарных артерий и переднюю локализацию ИМ [260].

К биохимическим маркерам, связанных с риском возникновения ХСН после ИМ, относят концентрацию сердечного тропонина в крови, уровень мозгового натрийуретического пептида (до ИМ, после него, повторное повышение через несколько дней после ИМ) [261, 262], концентрацию в крови маркеров воспаления (С-реактивный белок, отношение нейтрофилов к лимфоцитам, интерлейкина (ИЛ)-6, ИЛ-32), цистатина С, расчетную скорость клубочковой фильтрации (рСКФ), маркеры фиброза и ряд других [256]. Есть данные о роли некоторых генетических особенностей и профиля микроРНК в крови [263-265]. Очевидно, что многие из них сопряжены также с наличием коморбидности и могут отражать общность патогенеза ХСН после ИМ и других неинфекционных заболеваний.

Вмешательства, позволяющие уменьшить риск ХСН после ИМ. Способность *реперфузионной терапии* (введение фибринолитика, чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ)) уменьшать выраженность повреждения миокарда и риск возникновениях ХСН после ИМ продемонстрировано многократно как в рамках РКИ, так и в повседневной врачебной практике.

ББ. В РКИ CAPRICORN у больных, перенесших ИМ, с ФВ ЛЖ ⩽40% или индексом сократимости ЛЖ ⩽1,3, получающих иАПФ и при наличии показаний подвергнутых реперфузионной терапии, а также при применении карведилола наряду со снижением общей смертности и частоты повторных ИМ имелась тенденция к снижению риска госпитализаций из-за СН [266]. В РКИ SAVE и AIRE по изучению роли иАПФ у больных ИМ с ФВ ЛЖ ⩽40% (SAVE) или признаками СН (AIRE), использование ББ было сопряжено со снижением риска ее возникновения и прогрессирования [267, 268].

ИАПФ и БРА. У больных ИМ с ФВ ЛЖ ⩽40% и/или признаками СН многолетнее применение иАПФ (каптоприла, рамиприла, трандолаприла) снижало не только смертность, но и частоту госпитализаций с СН [269]. Аналогичного эффекта можно ожидать и от валсартана [270].

Согласно результатам РКИ HOPE у больных с умеренным или высоким риском осложнений атеросклероза (включая перенесенный ИМ), отсутствием ХСН и известной ФВ ЛЖ <40%, применение рамиприла наряду со снижением смертности, риска сердечно-сосудистой смерти, не смертельного ИМ и инсульта обеспечивало способствовало снижению частоты возникновения СН [271]. Это позволяет надеяться на пользу от иАПФ у перенесших ИМ пациентов без низкой ФВ ЛЖ и клинических проявлений СН.

Антагонисты АМКР. По данным РКИ EPHESUS при ИМ с ФВ ЛЖ ⩽40% в сочетании с СН или СД добавление к ББ и иАПФ эплеренона наряду со снижением смертности позволяло уменьшить долю больных, госпитализированных из-за СН, а также общее число таких госпитализаций [272]. При этом положительный эффект отмечался только если эплеренон добавляли к лечению в первые 6 суток после ИМ [273].

Сакубитрил+валсартан. В исследовании PARADISE-MI, включавшем 5661 больных с недавно перенесенным ИМ, ФВ ЛЖ ⩽40% и/или застоем в легких с потребностью во внутривенном введении ЛС, а также наличием дополнительных ФР неблагоприятного течения заболевания, применение сакубитрила+валсартана обеспечивало сопоставимое с рамиприлом влияние на сумму случаев сердечно-сосудистой смерти, госпитализаций с СН или появления после выписки СН, требующей лечения [274]. При этом в случае, когда учитывались все подобные события за время исследования, удалось продемонстрировать преимущество сакубитрила+валсартана перед рамиприлом.

Статины. По данным исследований TNT, A to Z, IDEAL и PROVE IT-TIMI 22 применение высокой дозы статина (аторвастатин в суточной дозе 80 мг) при сравнении с низкими и умеренными дозами снижает риск госпитализаций с СН, причем этот эффект был наиболее выражен при повышенной концентрации мозгового натрийуретического пептида в крови [275, 276].

Таким образом, очевидно, что для предотвращения как возникновения, так и прогрессирования СН после ИМ используются подходы, аналогичные лечению ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, а также лечению многих сопутствующих ХНИЗ (атеросклероза, АГ, ХБП и других).

ИБС и фибрилляция предсердий. ИБС является одним из ФР развития ФП [237, 277, 278], поэтому сочетание ИБС и ФП является актуальным для

клинической практики, причем у больных с ранее перенесенным ИМ частота наличия ФП составляет 23% [42]. ФП является нередкой находкой у пациентов со стенокардией (в том числе и атипичной). Депрессию сегмента ST на фоне различных суправентрикулярных аритмий не следует рассматривать как предиктор стенозирующего поражения коронарных артерий [279]. У больных с сочетанием ИБС и ФП антикоагулянты показали преимущество над монотерапией ацетилсалициловой кислотой или двойной антиагрегантной терапии клопидогрелем и ацетилсалициловой кислотой с целью профилактики МИ и поэтому должны назначаться данной категории пациентов [277, 278]. С другой стороны, среди больных весьма актуальной является проблема оценки частоты наличия ИБС у пациентов с ФП [280].

ИБС и мозговой инсульт. ИБС, ассоциированный с ней атеросклероз не только коронарных, но и сонных артерий, являются ФР развития МИ, поэтому сочетание ИБС и перенесенного МИ является достаточно частым в клинической практике [34, 107, 241, 242]. МИ в большинстве случаев является более поздним звеном сердечно-сосудистого континуума, поэтому доля случаев сочетания ИБС и перенесенного МИ больше среди постинсультных пациентов, чем таковая среди пациентов с ИБС.

Так в исследовании REACH [281] было показано, что среди больных ИБС частота перенесенного МИ составила 16,9% (4460 из 26389 человек). У больных с ИБС при наличии анамнеза перенесенного МИ значимо чаще, чем при его отсутствии, диагностировались АГ (87,5% по сравнению с 78,2%), ХСН (27,1% и 17,9%), ФП (19,2% и 10,6%). Кроме того, по данным 4-хлетнего наблюдения у больных с ИБС и перенесенным МИ были значимо выше смертность от всех причин (17,8% по сравнению с 11,2%), частота развития комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки (смерть от ССЗ, нефатальные ИМ и МИ) — 24,9% и 13,3%, а также частота развития МИ — 13,1% по сравнению с 4,1%. Важно подчеркнуть, что у мультиморбидных пациентов с ССЗ, в частности с ИБС, к наиболее неблагоприятным прогностическим факторам относятся МИ и ИМ, а особенно — сочетание перенесенных МИ и ИМ в анамнезе [238, 239]. Среди больных, перенесших МИ, частота ИБС по данным амбулаторно-поликлинического регистра РЕГИОН [282, 283] составила 71,2%.

ИБС и хроническая болезнь почек. ИБС широко распространена у пациентов с ХБП, а с другой стороны, все большее число пациентов, нуждающихся в ЧКВ, имеют сопутствующую ХБП [237, 284]. Важно отметить, что снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) сопровождается линейным увеличением риска сердечно-сосудистой смертности у больных ИБС [285]. При этом медикаментозная коррекция ФР (уровень АД, липидов и глюкозы в крови) может улучшить прогноз. При обследовании больных с ХБП и подозрением на ИБС с выраженным стенозированием коронарных артерий особое внимание следует обратить на то, что стенокардия у них встречается реже, а безболевая ишемия миокарда чаще [286]. Кроме того, неинвазивные стресс-тесты у пациентов с сочетанием ИБС и ХБП менее точны [287]. Использование йодированных рентген-контрастных препаратов должно быть сведено к минимуму с целью предотвращения дальнейшего ухудшения функции почек. Решения относительно методов диагностики и лечения должны приниматься соответствующим образом. Важен тот факт, что пациенты с ХБП реже получают инвазивное лечение по поводу ИБС в сравнении с теми, у кого нет патологии почек, однако для данной когорты имеются преимущества инвазивного лечения [288]. Реваскуляризация у пациентов с ХБП включает (аорто)коронарное шунтирование (КШ) и ЧКВ. Результаты метаанализа подтверждают, что КШ ассоциируется с более высоким краткосрочным риском смерти, МИ и повторной реваскуляризации, в то время как ЧКВ со стентированием ассоциируется с более высоким долгосрочным риском повторной реваскуляризации [289, 290]. Данные о пациентах, которым проводится гемодиализ, весьма ограничены, что затрудняет обобщение рекомендаций по лечению.

В рекомендациях ЕОК [237] указано, что при хронической ИБС на фоне ХБП следует: контролировать ФР до целевых значений [291-293]; обращать особое внимание на выбор доз лекарств с почечной экскрецией, применяемых для лечения хронической ИБС; ограничить применение йодированных контрастных веществ у пациентов с выраженной ХБП для предотвращения дальнейшего повреждения почек [294, 295].

Многочисленными исследованиями показано, что у больных с ССЗ, в том числе с ИБС, назначение иАПФ либо БРА, как при наличии, так и при отсутствии ХБП, оказывает значимый нефропротективный эффект, снижает риск развития фатальных и нефатальных событий [296-299].

ИБС и сахарный диабет. При СД имеется двукратное повышение риска развития ИБС. При этом ИБС является причиной 40-80% смертельных исходов у больных с СД [300-304]. У пациентов с ИБС при наличии СД отмечено возрастание на 28% частоты развития комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальные ИМ и МИ) [305]. У больных СД целевой уровень САД должен быть ⩽130 мм рт.ст., но не <120 мм рт.ст., а ДАД <80 мм рт.ст., но не <70 мм рт.ст. [301]. АГТ должна начинаться с комбинации блокаторов РААС с АК или тиазидными/тиазидоподобными диуретиками.

ИАПФ более эффективно по сравнению с другими классами ЛП уменьшают альбуминурию и предотвращают появление или прогрессирование диабетической нефропатии [301].

ИАПФ и БРА рекомендуются также для применения у нормотензивных пациентов с сочетанием ИБС и СД с целью снижения риска сердечно-сосудистых событий, особенно при дополнительном наличии ХСН и ХБП [300, 306-308].

Пациенты с СД и ИБС относятся к группе очень высокого риска, а следовательно, уровень ХС ЛНП должен быть снижен до значений <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл) в сочетании со снижением более чем на 50% [238]. Для большинства пациентов с СД и ИБС рекомендуется целевой уровень HbA_{1c} <7% (<53 ммоль/л) [309, 310]. Крупные исследования безопасности новых сахароснижающих препаратов, а именно ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2) и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (АрГПП-1), продемонстрировали значительное снижение сердечно-сосудистой смертности. Показания к их клиническому применению описаны в рекомендациях по СД, предиабету и ССЗ 2019 ЕОК/Европейской ассоциации по изучению СД [310].

Для выявления нарушений проводимости, гипертрофии ЛЖ и аритмий сердца рекомендуется регистрация ЭКГ в 12 отведениях. Значительная распространенность ИБС и высокая сердечно-сосудистая смертность могут указывать на полезность рутинного скрининга ИБС (со стресс-визуализацией или мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ)-коронарографией) у бессимптомных пациентов с СД. Однако убедительных данных об улучшении исходов пока не получено. Таким образом, рутинное применение МСКТ-коронарографии у бессимптомных пациентов с СД не рекомендуется.

ИБС и злокачественные новообразования. Распространенность ИБС у пациентов с онкологическими заболеваниями увеличивается [237, 311, 312] вследствие побочных эффектов терапии (лучевая терапия грудной клетки/средостения, кардиотоксические химиопрепараты или иммунотерапия). Лечение ИБС у пациентов с активным раком связано с определенными сложностями для клиницистов, поскольку принятие решения о лечении должно быть предметом индивидуального обсуждения и основано на продолжительности жизни, дополнительных сопутствующих состояниях, таких как тромбоцитопения, повышенная склонность к тромбозам и кровотечениям, а также потенциальные взаимодействия между ЛС, используемыми в лечении хронической ИБС и противоопухолевыми препаратами. Астенизированным онкологическим пациентам рекомендованы наименее инвазивные методы реваскуляризации. Более детальная информация представлена в соответствующем документе ЕОК по лечению рака и сердечно-сосудистой токсичности [313].

1.2. Артериальная гипертония и коморбидность

АГ и сахарный диабет. Сочетание АГ с СД заслуживает особого внимания, поскольку оба заболевания значительно увеличивают риск развития осложнений, в том числе с фатальным исходом, включая диабетическую нефропатию, инсульт, ИБС, ИМ, ХСН, атеросклероз периферических артерий. При лечении пациентов АГ с СД необходимо контролировать все имеющиеся у пациента ФР. Спустя 5-7 лет от дебюта СД2 почти каждый второй пациент будет иметь высокий риск ССО вследствие присоединения либо прогрессирования АГ [314]. Для больных СД характерно отсутствие снижения ночного уровня АД по причине изменения активности РААС. В норме повышение активности РААС происходит в дневное время, а снижение — в ночное. Убедительно доказано, что отсутствие снижения уровня АД в ночные часы, а особенно его ночное повышение, сопряжены с высоким риском ССО [315].

Пациентам с АГ и СД рекомендуется начинать АГТ при значении АД ⩾140/90 мм рт.ст., при измерении АД на приеме в МО [316]. Пациентам с АГ и СД, получающим АГП, в связи с доказанными преимуществами в снижении риска ССЗ рекомендуется [301, 316-318]:

— *у пациентов моложе 70 лет* — целевой уровень снижения САД до 130 мм рт.ст. и ниже *при хорошей переносимости*, но не ниже 120 мм рт.ст.

— *у пожилых пациентов (⩾70 лет)* — целевой уровень САД составляет 130-139 мм рт.ст.

— у всех пациентов с АГ и СД — целевой уровень ДАД составляет <80 мм рт.ст., но не ниже 70 мм рт.ст.

Всем пациентам с АГ и СД рекомендуется начинать лечение с комбинации блокатора РААС с АК или тиазидным/тиазидоподобным диуретиком в связи с наилучшим влиянием этих комбинаций на частоту достижения целевого АД и снижение ССР, а также нефропротективным потенциалом блокаторов РААС [316-318].

Развитие диабетической нефропатии сопровождается очень высоким риском развития ССО. В связи с этим очень важен не только контроль АД, но и уменьшение протеинурии до минимально возможных значений.

У пациентов с АГ и СД большое значение имеет амбулаторное измерение АД, позволяющее выявить маскированную и ночную АГ, встречающиеся примерно у 30% больных [318] и ассоциированных с повышенным риском ССЗ [319]. При проведении

АГТ следует иметь в виду возможность развития ортостатической гипотонии у больных с дисфункцией симпато-адреналовой системы [318].

АГ и ожирение. В современных условиях распространенность ожирения среди населения стремительно нарастает. Взаимосвязь между уровнем АД и индекса МТ (ИМТ) практически линейна, даже при величинах ИМТ <25 кг/м^2. Распространенность АГ увеличивается по мере прогрессирования ожирения. При ожирении I степени она составляет около 50%, при ожирении III степени — 70% [320]. Увеличение ИМТ на 1,7 кг/кв.м. или окружности талии на 4,5 см примерно соответствуют подъёму уровню АД на 1 мм рт.ст. [321]. Повышенная МТ увеличивает риск развития АГ на 65-75%. Механизм развития АГ при ожирении связан с активацией РААС и симпато-адреналовой системы [322]. Дополнительным фактором является синдром обструктивных апноэ сна (ОАС), подлежащие скринингу и последующему лечению [323]. Ожирение и ассоциированная с ним АГ более распространены у женщин, чем у мужчин. Именно женщины, страдающие ожирением, составляют "проблемную группу", в которой часто не удается достигнуть контроля АД [324].

Диагностика АГ при значительном ожирении может представлять трудности. При окружности плеча более 42 см, когда не удается добиться нормального положения манжеты, точное измерение АД автоматическим прибором может быть невозможно. В таких случаях используют манжету соответствующего размера, пробуют применять ее конический тип. Кроме того, можно попытаться измерить АД аускультативно или пальпаторно. Очевидно, что у данной категории пациентов может быть затруднено проведение амбулаторного измерения АД (суточное мониторирование АД или домашнее мониторирование АД). Если у пациента с ожирением АД не удается измерить с помощью плечевой манжеты, рекомендуется использующих валидированные электронные устройства с запястной манжетой [324].

Согласно рекомендациям ESH/EOK [240] первейшей задачей лечения АГ у данной категории пациентов является снижение МТ, для чего рекомендовано изменение образа жизни, включающее регулярную физическую активность и модификацию питания. Так, в исследовании TRIUMPH использование диеты и физических упражнений привело к снижению уровня АД у пациентов с ожирением и резистентной АГ [325].

Больные с выраженным ожирением (ИМТ >40 кг/м^2) чаще нуждаются в медикаментозной АГТ [326]. При лечении больных с АГ и ожирением помимо стандартных АГП возможно использование других групп ЛС. Было показано, что АрГПП-1 вызывают снижение МТ, а также умеренное снижение АД и риска ССЗ у больных с СД и высоким ССР [327]. Лечение иНГЛТ-2 вызывает снижение МТ, окружности талии, а также АД [328, 329]. Согласно Рекомендациям при ожирении III степени (ИМТ ⩾40 кг/м^2) или у коморбидных пациентов с ожирением II степени (ИМТ 35-39,9 кг/м^2) следует рассмотреть возможность хирургического лечения [330, 331].

АГ и хроническая болезнь почек. АГ является важнейшим ФР развития и прогрессирования ХБП любой этиологии и адекватный контроль АД замедляет ее развитие. В свою очередь, ХБП является важным независимым ФР развития и прогрессирования ССЗ, в том числе фатальных. В ходе многочисленных исследований разных лет была выявлена высокая распространенность в популяции коморбидного течения АГ и ХБП. Частота АГ у больных с ХБП значительно выше, чем в популяции. По оценкам эпидемиологических исследований 67-71% больных этой категории имеют АГ, а у пожилых она встречается в 82% случаев [332, 333].

Почки является значимым органом в регуляции АД, и это обуславливает тесную связь АГ с ХБП. Известно, что заболевания почек сопровождаются повышением АД. В свою очередь и АГ приводит к органическим изменениям почечной паренхимы с последующим развитием гипертонического нефроангиосклероза. ХБП выше в когорте больных с резистентной и злокачественной АГ. Согласно многочисленным исследованиям 50-60% (до 85%) пациентов, находящихся на гемодиализе, и почти 30% больных на перитонеальном диализе страдают АГ [334]. Высокая распространенность АГ с ХБП, а также их взаимное влияние друг на друга ставят проблему нефрокардиальной коморбидности в число первостепенных при АГ. При ХБП весьма распространены маскированная и резистентная АГ, ассоциирующиеся со снижением СКФ и высокими уровнями альбуминурии [335-337]. Пациентам с АГ и ХБП рекомендуется начинать лечение (изменение образа жизни и лекарственную терапию) при уровне АД ⩾140/90 мм рт.ст., при измерении АД на приеме в МО [338, 339].

Всем пациентам с АГ и ХБП в качестве начальной терапии рекомендуется комбинация блокатора РААС с АК или диуретиком в связи с наибольшей эффективностью данных комбинаций для достижения целевого АД и снижения ССР [338]. Пациентам с диабетической и недиабетической ХБП рекомендуется при хорошей переносимости, снижать САД до целевых значений 130 мм рт.ст. и ниже в связи с доказанными преимуществами в снижении риска сердечно-сосудистых событий[20] [340-342]. Для

[20] Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Общественная организация Российская ассоциация эндокринологов. Клинические рекомендации, 2022г. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/290.

уменьшения выраженности альбуминурии в качестве компонента терапевтической стратегии при альбуминурии высокой степени или протеинурии *как более эффективные препараты* рекомендуются блокаторы РААС [339, 343].

У пациентов, находящихся на гемодиализе, АГ существенно влияет на выживаемость, поэтому у таких пациентов *крайне важно точное и правильное измерение АД*, поскольку уровень АД до сеанса гемодиализа может не отражать средний уровень АД — большие колебания содержания натрия и воды в организме способствуют большей вариабельности АД. Доказано, что АД, измеренное методом домашнего мониторирования АД (домашнее мониторирование АД), более информативно, чем показатели АД перед сеансом гемодиализа.

У пациентов с терминальной стадией ХБП, находящихся на диализе, снижение САД и ДАД сопровождается уменьшением частоты ССО и общей смертности. Пациентам, находящимся на гемодиализе, можно назначать все АГП, при этом их дозы зависят от стабильности гемодинамики и способности конкретного препарата проходить через диализные мембраны. Петлевые диуретики — ЛП выбора среди диуретиков при терминальной ХБП.

При использовании АМКР, особенно в комбинации с блокатором РААС, необходим более тщательный контроль функции почек и уровня калия (опасность гиперкалиемии). Для снижения риска прогрессирования почечной патологии, смерти от сердечно-сосудистых и ренальных осложнений пациентам с ХБП могут быть назначены иНГЛТ-2 [344].

АГ и хроническая обструктивная болезнь легких. Одним из частых коморбидных состояний в клинике внутренних болезней является АГ и ХОБЛ, с которыми связан высокий уровень инвалидности и смертности. Рост числа больных с сочетанием АГ и бронхообструктивных заболеваний обусловлен как повышением заболеваемости АГ и ХОБЛ, так и увеличением гериатрической популяции больных. АГ диагностируют у 49,6-63,4% больных ХОБЛ [345-347].

ХОБЛ выявляется у каждого четвертого пациента с АГ в возрасте от 25 до 64 лет [348]. У амбулаторных больных с разными фенотипами ХОБЛ 84% имели хотя бы одно сопутствующее заболевание, 75% имели, по меньшей мере, одно ССЗ, 62% пациентов — АГ [349]. У пациентов с ХОБЛ в 2-3 раза выше риск развития ССЗ [350]. По данным Роттердамского исследования тяжёлое обострение ХОБЛ обусловливает 6,6-кратное повышение риска развития инсульта [351].

В ряде исследований отмечены особенности суточного профиля АД у больных с АГ и ХОБЛ, прежде всего, преобладание пациентов с повышением или недостаточной степенью снижения АД в ночное время [352], сопровождающееся высокой вариабельностью АД, усилением диастолической дисфункции миокарда, а также изменениями в тромбоцитарном звене гемостаза и нарушением тканевой перфузии.

Это связано с усугублением бронхиальной обструкции, гипоксемии и гиперкапнии в ночные часы с последующей активацией нейрогуморальных систем (симпато-адреналовой системы и РААС) и повышением АД. Кроме того, высокая вариабельность САД и ДАД у больных ХОБЛ свидетельствует о более выраженном риске поражения органов-мишеней и развития ССО. В последнее время внимание исследований обращено на изучение особенностей АГ у больных с различными фенотипами ХОБЛ [353]. Трудности лечения больных с АГ и ХОБЛ обусловлены тем, что некоторые АГП (ББ, иАПФ) и бронходилататоры могут оказывать нежелательное действие, утяжеляя течение коморбидной патологии [354].

Влияние ХОБЛ на течение АГ обусловлено двумя основными патогенетическими механизмами — воспалением и гипоксией. Воспалительная реакция при ХОБЛ носит не только локальный, но и системный характер: повышение концентрации циркулирующих острофазовых белков, CD8+, ИЛ-6, -8, -1β, лейкоцитарных молекул адгезии (cICAM-1), Е-селектина и фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α) приводит к повреждению и дисфункции эндотелия. Вместе с тем хроническая гипоксия стимулирует выработку ангиотензинпревращающего фермента, что способствует гиперактивации РААС, обуславливая гипоксический генез АГ. Гипертрофия интимы и гиперплазия эндотелия приводят к нарушению функции релаксации и повышению АД [355]. Существует множество исследований, подтверждающих связь ХОБЛ с повышенным АД. Более высокая распространенность АГ (до 17%) наблюдалась у пациентов с 3-4 стадиями ХОБЛ [356, 357].

Сочетание АГ с ХОБЛ и/или с БА обуславливает особенности проведения АГТ. У таких пациентов с целью достижения целевого уровня АД в качестве стартовой АГТ *не рекомендовано назначение ББ*, поскольку они могут стать причиной развития бронхоспазма. Особенно это касается неселективных ББ, в связи с чем они и не должны рутинно назначаться пациентам с ХОБЛ и противопоказаны пациентам с БА. Ряд исследований, проведенных у ограниченного числа пациентов, показали, что применение небольших доз высокоселективных ББ не ухудшает и может даже несколько улучшать бронхиальную проходимость [358]. Пациентам с АГ в сочетании с БА и/или ХОБЛ рекомендуется назначение блокаторов РААС и АК [359-363]. Что касается петлевых и тиазидных диуретиков, их назначение требует осторожности в связи с высокой вероятностью развития гипокалиемии при их со-

вместном применении с β_2-агонистами и особенно системными стероидами.

Применение АК у пациентов с ХОБЛ и/или БА безопасно и даже способствует снижению гиперреактивности бронхов и повышению бронходилатирующего эффекта β_2-агонистов. Таким образом, наравне с изменением образа жизни (в первую очередь — отказом от курения) в качестве стартовой АГТ предпочтительно использование блокаторов РААС и АК. При недостижении целевого АД или наличии сопутствующих заболеваний с соответствующими показаниями можно рассмотреть добавление/назначение тиазидных или тиазидоподобных диуретиков и высокоселективных ББ [318]. Пациенты с АГ с бронхообструктивной патологией часто применяют бронхолитические и глюкокортикостероидные (ГКС) препараты. Системное и длительное применение ГКС способствует повышению АД. При применении ингаляционных ГКС подобные эффекты незначительны.

АГ и ишемическая болезнь сердца. Пациентам с АГ в сочетании с ИБС *рекомендуется*:

— Пациентам моложе 70 лет, получающим АГТ, в связи с доказанными преимуществами в снижении риска сердечно-сосудистых событий рекомендуется снижать до целевого уровня САД ⩽130 мм рт.ст. при хорошей переносимости, но не <120 мм рт.ст. [244, 246, 264].

— У пожилых пациентов (⩾70 лет) рекомендовано снижать САД до целевых значений 130-139 мм рт.ст. [244, 246, 264]. Снижать до целевых значений ДАД <80 мм рт.ст., но не <70 мм рт.ст. [244].

— Пациентам с АГ с перенесенным ИМ рекомендуется назначение ББ и блокаторов РААС в качестве составной части терапии для снижения риска сердечно-сосудистой смертности [246, 365].

— Пациентам с АГ и симптомами стенокардии рекомендуется назначение ББ и/или АК [246].

АГ и сердечная недостаточность. У пациентов с АГ и СН с сохранной ФВ ЛЖ (СНсФВ) при назначении АГТ возможно использование всех основных ЛС, поскольку ни один из препаратов не продемонстрировал свое превосходство над другими в отношении улучшения сердечно-сосудистых исходов [366].

Пациентам с АГ в сочетании с СН (с низкой (СНнФВ) или СНсФВ) рекомендуется назначение АГТ при уровне АД ⩾140/90 мм рт.ст. в связи с доказанными преимуществами в отношении снижения сердечно-сосудистой смертности [366].

ИАПФ или АРНИ, ББ или АМКР (или комбинация) рекомендуются для снижения уровня АД у пациентов с АГ в сочетании с ХСНнФВ ЛЖ для снижения риска смерти и госпитализаций из-за СН [366-370].

ИАПФ/валсартан+сакубитрил, ББ, АМКР, дапаглифлозин/эмпаглифлозин (иНГЛТ-2) рекомендуются в составе комбинированной четырехкомпонентной терапии для лечения всем пациентам с АГ, симптомной СНнФВ ⩽40% для снижения госпитализации из-за СН и риска смерти [244, 364]. Данная терапия также безопасна у пациентов с ХСНсФВ и умеренно сниженной ФВ ЛЖ (ХСНумФВ).

Тиазидные или петлевые диуретики рекомендуются для усиления АГТ при недостаточной антигипертензивной эффективности применения комбинации иАПФ/ АРНИ, ББ и АМКР у пациентов с ХСН и АГ [371].

Назначение амлодипина рекомендуется у пациентов с АГ и ХСН для усиления АГТ при недостаточной антигипертензивной эффективности применения комбинации иАПФ/ АРНИ, ББ, АМКР и диуретиков [372].

Назначение фелодипина рекомендуется у пациентов с АГ и ХСН для усиления АГТ при недостаточной антигипертензивной эффективности применения комбинации иАПФ/АРНИ, ББ, АМКР и диуретиков [373].

Амлодипин и фелодипин не влияют на прогноз пациентов с СН и являются эффективными препаратами для лечения АГ.

Назначение дилтиазема и верапамила *не рекомендуется* пациентам с АГ и ХСНнФВ из-за их отрицательного инотропного действия и риска ухудшения ХСН [374]. Клинические исследования верапамила при СН практически отсутствуют в связи с его известным отрицательным инотропным действием и предупреждением производителей [374].

Агонисты I1-имидазолиновых рецепторов *не рекомендуются* пациентам с АГ и ХСНнФВ вследствие увеличения риска смерти [375]. Назначение альфа-адреноблокаторов *не рекомендуется* для снижения уровня АД пациентам с АГ и ХСНнФВ, из-за возможной нейрогормональной активации, задержки жидкости и ухудшения клинической симптоматики [376-378].

Пациентам с АГ и ХСНнФВ и застойными явлениями рекомендованы диуретики с целью устранения застойных явлений и уменьшения выраженности симптомов и признаков СН [379, 380]. У пациентов с АГ и ХСНумФВ и признаками задержки жидкости рекомендуется назначение диуретиков с целью улучшения клинической симптоматики ХСН [379].

У *пациентов с АГ и ХСНунФВ* рекомендуется рассмотреть возможность приема АРНИ с целью снижения риска госпитализации из-за ХСН и риска смерти [369, 381, 382]. У пациентов с ХСНунФВ рекомендуется рассмотреть возможность приема иАПФ, ББ, разрешенных при ХСНнФВ, и АМКР, с целью снижения риска госпитализации из-за ХСН и риска смерти [383-385]. У пациентов с АГ и ХСНунФВ рекомендуется рассмотреть возмож-

ность приема дапаглифлозина/эмпаглифлозина с целью снижения риска госпитализации из-за ХСН и риска смерти [386-388].

У *пациентов с АГ и ХСНсФВ* рекомендуется рассмотреть возможность приема дапаглифлозина/ эмпаглифлозина для снижения риска госпитализации из-за ХСН и риска смерти [389]. У пациентов с АГ и ХСНсФВ рекомендуется рассмотреть возможность приема АРНИ для снижения риска госпитализации из-за ХСН и риска смерти [381, 382]. У пациентов с АГ и ХСНсФВ и уровнем N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) >360 пг/мл рекомендуется рассмотреть вопрос о назначении АМКР с целью снижения риска сердечно-сосудистой смерти, госпитализаций из-за СН и остановки сердца [390, 391]. У пациентов с АГ и ХСНсФВ рекомендуется назначение иАПФ, ББ, АМКР с целью снижения риска госпитализаций, связанных с обострением СН [383, 391-394].

Для иАПФ и БРА имеются ограниченные доказательства способности уменьшать выраженность симптомов и улучшать функциональный класс при ХСНсФВ [394]. Сведения об эффективности иАПФ и БРА в отношении влияния на риск обострений ХСНсФВ весьма противоречивы [392-394]. Способность ББ и антагонистов альдостерона уменьшать выраженность симптомов при ХСНсФВ не доказана [383, 394, 395].

Всем пациентам с гипертрофией ЛЖ рекомендуется назначение блокаторов РААС в комбинации с АК или диуретиком в связи с доказанным влиянием на процессы ремоделирования ЛЖ [368]. У пациентов с АГ и гипертрофией ЛЖ моложе 70 лет рекомендуется снижать САД до значений 120-130 мм рт.ст. в связи с доказанными преимуществами в отношении снижения риска сердечно-сосудистых исходов и смертности [316, 396, 397].

АГ и фибрилляция предсердий. Определение точного уровня АД при ФП представляет известные трудности. ФП, как и другие аритмии приводят к выраженной вариабельности показателей при повторных измерениях АД, что связано с существенными колебаниями ударного объема ЛЖ.

Таким пациентам для определения уровня клинического АД *целесообразно проводить не менее трех последовательных измерений* и ориентироваться на усредненные значения. При нарушениях ритма сердца рекомендуется использовать клиническое измерение АД *аускультативным методом по Короткову*, так как большинство автоматических тонометров не валидированы для измерений АД при аритмиях, особенно в случае ФП.

При проведении домашнего мониторирования АД для получения более точных показателей уровня АД также необходимо проведение пациентом не менее трех последовательных измерений с расчетом средних значений или медиан, аналогично клиническим измерениям. Однако, и в этом случае у 15-20% пациентов могут наблюдаться существенные ошибки в оценке уровня АД (>15 мм рт.ст.).

Осциллометрический тонометр *может быть рекомендован* конкретному пациенту для домашнего мониторирования АД *после предварительно выполненного верифицирующего цикла измерений*: осциллометрическим тонометром выполняется не менее трех последовательных измерений, при этом врач определяет уровень АД аускультативным методом. Если отличия не превышают 10 мм рт.ст., то использование этого осциллометрического тонометра для домашнего мониторирования АД допустимо. Если разница >10 мм рт.ст., пациенту необходимо проводить измерения АД только аускультативным методом.

При проведении суточного мониторирования АД с помощью осциллометрического прибора и наличии достаточного количества "успешных" измерений АД наиболее целесообразна оценка только средних величин АД за день, ночь, сутки, без подробного анализа суточного профиля АД. Анализ эпизодических повышений или снижений АД у пациентов с нарушениями ритма сердца возможен только при использовании бифункциональных приборов, регистрирующих АД двумя методами измерения (осциллометрическим и аускультативным), а также ЭКГ, и фиксирующих в памяти прибора первичные сигналы измерений. Для регистрации возможных эпизодов гипотензии целесообразно применять опцию запуска внеочередного измерения АД при тахи- и брадисистолии. Пациентам с ФП показано проведение суточного мониторирования АД даже при нормальном уровне АД днем по данным клинических измерений и/или домашнего мониторирования АД, так как у этой категории больных часто наблюдается ночная АГ [398].

Следует отметить, что работы последних лет показывают, что у пациентов с АГ без нарушения ритма сердца результаты суточного мониторирования АД (повышенное ночное АД, нарушение суточного ритма) могут быть предикторами раннего развития ФП [399]. Развитие ФП у пациентов АГ ухудшает прогноз заболевания, значимо повышает риск развития инсульта (кардиоэмболического генеза) и СН.

Пациентам с АГ и ФП при необходимости контроля ЧСС в качестве компонента АГТ рекомендуется назначать ББ или недигидропиридиновые АК [400]. Индивидуальный выбор доз ББ или недигидропиридиновых АК ЛП должен быть ориентирован на целевые значения ЧСС не выше 110 уд./мин в состоянии покоя [400].

Пациентам с АГ в сочетании с ФП при числе баллов по шкале CHA_2DS_2-VASc ⩾2 для мужчин и ⩾3 для женщин рекомендуется проводить про-

филактику инсульта с помощью пероральных антикоагулянтов [401]. Назначение пероральных антикоагулянтов рекомендовано пациентам с ФП, имеющим 1 балл по шкале CHA_2DS_2-VASc, учитывая индивидуальные особенности и предпочтения пациента [400].

В отсутствие противопоказаний пациенты ФП должны получать пероральные антикоагулянты для профилактики инсульта и других эмболий. Адекватный контроль АГ у пациентов, получающих антикоагулянты, способствует снижению частоты кровотечений. Оральные антикоагулянты следует применять с осторожностью у пациентов со значительно повышенным АД (САД ⩾180 мм рт.ст. и/или ДАД ⩾100 мм рт.ст.), при этом необходимо применить срочные меры для достижения контроля АД — целью является снижение САД как минимум <140 мм рт.ст., ДАД <90 мм рт.ст. Целесообразно оценить возможность снижения САД до <130 мм рт.ст. [400, 402].

АГ и атеросклеротические заболевания периферических артерий. Пациентам с АГ в сочетании с периферическим атеросклерозом, учитывая высокий риск ИМ, инсульта, СН и сердечно-сосудистой смерти, рекомендуется назначение АГТ с достижением целевого АД <140/90 мм рт.ст. [246, 316, 318, 403, 404]. Всем пациентам с АГ в сочетании с атеросклерозом периферических артерий в качестве начальной терапии рекомендуется назначать комбинацию блокатора РААС и АК или диуретика [318, 403, 404]. Пациентам с атеросклерозом сонных артерий рекомендуется назначать АК и блокаторы РААС, так как ЛП данных групп более эффективно замедляют прогрессирование атеросклероза, чем диуретики и ББ [318, 403, 404].

На основании данных РКИ установлено, что контроль АГ замедляет прогрессирование атеросклероза сонных артерий. АК, иАПФ и их комбинация в этом случае более эффективны, чем диуретики и ББ [404]. Следует учитывать, что пациенты с каротидным атеросклерозом имеют высокий риск атероэмболического инсульта и ССО, в связи с чем АГТ должна сочетаться с назначением статинов и антитромбоцитарных препаратов. Снижение АД у пациентов с двусторонним стенозом сонных артерий следует проводить осторожно, начиная с монотерапии и тщательно отслеживая побочные эффекты [318].

У пациентов с периферическим атеросклерозом рекомендуется рассмотреть возможность назначения ББ в качестве АГТ, особенно при наличии показаний к их применению для снижения выраженности симптоматики [318].

АГ и цереброваскулярная болезнь. Пациентам с внутримозговой гематомой и САД <200 мм рт.ст. *не рекомендуется* незамедлительное снижение АД для профилактики осложнений (в том числе гипоперфузии головного мозга или увеличения размеров очага поражения) [405-410].

Пациентам с внутримозговой гематомой при САД ⩾220 мм рт.ст. *рекомендовано осторожное снижение* АД до уровня <180 мм рт.ст. с помощью в/в терапии для профилактики осложнений (в том числе гипоперфузии головного мозга или увеличения размеров очага поражения) [411, 412].

Пациентам с острым ишемическим инсультом рутинное снижение АД не рекомендуется для профилактики осложнений (в том числе гипоперфузии головного мозга) [410-415]. Пациентам с острым ишемическим инсультом, которым планируется проведение внутривенной тромболитической терапии, АД рекомендуется осторожно снизить и поддерживать на <180/105 мм рт.ст. в течение как минимум 24 ч после тромболизиса в связи с доказанными преимуществами в отношении прогноза неврологического восстановления [413-417].

Пациентам с САД ⩾220 и/или ДАД ⩾120 мм рт.ст., которым не проводился тромболизис, рекомендуется рассмотреть возможность целесообразности лекарственной терапии с целью снижения АД на 15% в течение первых суток после инсульта принимается на основании оценки клинической ситуации [318, 413].

Пациентам с АГ, перенесшим острое цереброваскулярное нарушение, с целью сокращения риска повторного ОНМК назначение АГТ рекомендовано сразу после ТИА и через несколько дней после ишемического инсульта [340, 402, 418].

Всем пациентам с АГ после ишемического инсульта или ТИА моложе 70 лет рекомендуется снижать САД до целевых значений 120-130 мм рт.ст. в связи с доказанными преимуществами в отношении снижения сердечно-сосудистой смертности [340, 401, 417].

АГТ, направленная на снижение риска инсульта и рекомендованная всем пациентам с цереброваскулярной болезнью, включает блокатор РААС в сочетании с АК или тиазидоподобным диуретиком [418-420]. У пациентов АГ с цереброваскулярной болезнью (дисциркуляторная энцефалопатия II-III степени и/или ТИА/инсульт в анамнезе, гемодинамически значимый стеноз магистральных брахиоцефальных артерий) *не следует резко снижать АД*, так как у части пациентов может быть плохая индивидуальная переносимость более низких уровней АД вследствие нарушения ауторегуляции сосудов головного мозга. У этих пациентов целесообразно применение этапной (ступенчатой) схемы снижения АД.

АГ и стеноз аортального клапана. АГ наблюдается примерно у 70% пациентов со стенозом аортального клапана [421]. Повышенное АД вызывает прогрессирование стеноза ввиду возникновения аномального растягивающего напряжения створок, что

приводит к эндотелиальной дисфункции [422, 423]. Начиная с уровня 115 мм рт.ст., прирост величины САД на 20 мм рт.ст. приводит к увеличению риска аортального стеноза на 41% [424]. Помимо этого, повышение АД ассоциируется с прогрессированием кальциноза аортального клапана [425]. Высокий уровень АД увеличивает постнагрузку [426].

Таким образом, АГ может резко ухудшить течение болезни даже при умеренно выраженном стенозе. Наличие АГ при аортальном стенозе на 56% повышает риск ССЗ, связанных с ИБС [427].

Согласно результатам исследования SEAS целевые уровни офисного АД для больных аортальным стенозом и АГ при удовлетворительной переносимости АГП составляют 130-139/70-90 мм рт.ст. [428]. У пациентов с симптомным аортальным стенозом и нарушением систолической функции требуется тщательный подбор АГТ [428]. У таких пациентов иАПФ эффективно и безопасно снижают АД, массу миокарда ЛЖ и общую смертность [429, 430]. ББ могут быть эффективны у больных с сопутствующей ИБС или ФП, снижая потребность миокарда в кислороде. ББ достаточно безопасны и могут увеличить продолжительность жизни у больных с различной степенью выраженности аортального стеноза [353]. Напротив, АК *не могут быть рекомендованы* ввиду отсутствия данных исследований их долгосрочной эффективности [431]. Прием α-адреноблокаторов увеличивает риск развития ССЗ, связанных с ИБС [422]. Важно отметить, что даже успешная АГТ не должна приводит к откладыванию хирургического вмешательства, если имеются соответствующие показания [432].

АГ и когнитивная дисфункция. АГ среднего возраста ассоциирована с легкими и умеренно выраженныыми когнитивными нарушениями, деменцией и болезнью Альцгеймера. Примерно у 80% больных с указанной патологией регистрируется АГ [433]. В исследовании ARIC у пациентов с АГ среднего возраста, у которых в более позднем возрасте развилась гипотония, наблюдали повышенный риск умеренных когнитивных нарушений и деменции [434]. Возможно, что причиной развития гипотонии у пациентов с АГ является нарастающее к старости число принимаемых АГП [435], а также отсутствие контроля за уровнем амбулаторного АД. Другими причинами снижения АД являются нарушения циркуляция и дисфункция автономной нервной системы [434].

Данные о взаимосвязи уровня САД и когнитивных нарушений противоречивы. Согласно исследованию ARIS существует прямая взаимосвязь между уровнем САД у больного АГ среднего возраста и вероятностью когнитивных нарушений [434]. По другим данным взаимосвязь у пожилых пациентов носит U или J-образный характер [436]. В одномоментном исследовании у 70-летних мужчин нарушения когнитивной функции ассоциировались с недостаточным ночным снижением АД. Механизмы развития когнитивной дисфункции при АГ многообразны и включают корковую атрофию, микроинфаркты и микрокровоизлияния, поражение белого вещества головного мозга и увеличение периваскулярных пространств [437].

АГТ снижает вероятность развития деменции [438, 439], однако неясными остаются целевые уровни АД, достижение которых позволяет наиболее эффективно предотвратить когнитивную дисфункцию. В исследовании SPRINT MIND [440] показано, что при снижении САД <120 мм рт.ст. (по данным автоматического офисного измерения в отсутствие врача) по сравнению со стандартной терапией снижался риск умеренных когнитивных нарушений, но не деменции.

Оптимальная терапевтическая стратегию предотвращения деменции у больных АГ неясна [318]. В большинстве проспективных исследований у этих пациентов деменция и когнитивные нарушения не фигурировали в качестве конечных точек. В исследовании Syst-Eur лечение нитрендипином у больных старше 60 лет приводило к снижению риска деменции [441]. В исследовании PROGRESS комбинация периндоприла и индапамида была эффективна в профилактике когнитивных нарушений, прием указанных АГП на 34% уменьшал вероятность комбинированной конечной точки (деменция + повторное ОНМК у больных, уже перенесших ОНМК или ТИА) [442]. В популяционном исследовании у пожилых пациентов лечение АК и БРА привело к снижению риска деменции [443].

Согласно данным одного из метаанализов аналогичный эффект был продемонстрирован при лечении диуретиками [444]. В то же время сетевой метаанализ показал преимущество БРА перед иАПФ и диуретиками в общей профилактике когнитивных нарушений [438]. Наконец, метаанализ шести популяционных исследований, в которые были включены 31 090 пациентов не выявил с определенность АГП, наилучшего для профилактики деменции [439]. Представляется, что у этой категории больных основное внимание следует уделить контролю АД с помощью домашнего мониторирования АД, либо автоматического офисного измерения. Особое внимание следует уделить профилактике гипотензивных состояний.

1.3. Фибрилляция предсердий и коморбидность

ФП — наиболее частое устойчивое нарушение ритма сердца у взрослых [277, 278, 445]. Ее истинную распространенность установить трудно, поскольку большинство эпизодов ФП протекают бессимптомно и частота ее выявления зависит от подхода к верификации аритмии (оценка пульса/ЭКГ

Таблица 5

Факторы риска возникновения и прогрессирования ФП [277, с изменениями]

Демографические	Возраст Мужской пол Белая раса Более низкий социоэкономический статус
Поведенческие ФР	Курение Употребление алкоголя Низкая физическая активность Очень высокие физические нагрузки Соревновательные и атлетические виды спорта на выносливость Кофеин
ФР, связанные с состоянием здоровья	АГ Дислипидемия СД/предиабет Нарушение функции почек/ХБП Ожирение/ИМТ, окружность талии Апноэ во сне ХОБЛ Дисфункция щитовидной железы
ССЗ и состояния	СН (острая и хроническая) Заболевания клапанов сердца Коронарная болезнь сердца Врожденные заболевания сердца Субклинический атеросклероз (кальцификация коронарных артерий, утолщение комплекса "интима-медиа", бляшки в сонных артериях)
Нарушения ритма и проводимости сердца	Удлинение интервала PR Синдром слабости синусового узла Синдром WPW
Генетические факторы	Семейный анамнез ФП Локусы, ассоциированные с ФП, при полногеномном исследовании Синдром укорочения интервала QT
Воспаление	Концентрация С-реактивного белка в крови Концентрация фибриногена в крови Аутоиммунные заболевания
Другие	Загрязненность воздуха Сепсис Психологические факторы

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ИМТ — индекс массы тела, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — факторы риска, WPW — Вольф-Паркинсон-Уайт.

при появлении подозрительных симптомов, регулярная самооценка пульса/ЭКГ, оценка пульса/ЭКГ во время врачебных визитов, мониторирование ЭКГ различной длительности, использование имплантируемых устройств) [446, 447].

В популяции, среди больных ССЗ доля лиц с ФП значительно меньше, чем с АГ, ИБС и ХСН, при этом и средний возраст впервые выявленной вышеперечисленной кардиоваскулярной патологии значимо меньше, чем средний возраст впервые диагностированной ФП, что указывает на то, что в большинстве случаев ФП является более поздним звеном сердечно-сосудистого континуума, чем АГ, ИБС и ХСН. Вышеизложенное объясняет тот факт, что у подавляющего большинства пациентов с ФП диагностируются также АГ и/или ИБС и/или ХСН.

Наиболее частые варианты коморбидности при ФП. Сердечно-сосудистая коморбидность у больных с ФП подразумевает наличие кроме данного нарушения ритма сердца еще, как минимум, одного ССЗ. К коморбидным пациентам с ФП могут быть отнесены, в частности, случаи сочетания ФП и некардиальных заболеваний (например, ожирения, заболеваний щитовидной железы, ХОБЛ и др.) при отсутствии другой сердечно-сосудистой патологии. Однако эти случаи сочетания ФП только с некардиальной патологией не относятся к категории сердечно-сосудистой коморбидности.

Частота ФП увеличивается с возрастом. Параллельно нарастает частота различных ССЗ и не-ССЗ (АГ, СД, ХСН, ХБП, ожирение, ОАС) и, соответственно, растет вероятность мультиморбидности.

Факторы, способствующие возникновению и прогрессированию ФП, многообразны. Патогенез ФП тесно переплетается с патогенезом многих ХНИЗ, которые являться субстратом и/или дополнительные условия для возникновения аритмии [448]. Среди ФР возникновения и прогрессирова-

Таблица 6

Шкалы оценки риска возникновения ФП [277]

Шкала	Составляющие
Шкала FHS	Возраст, пол, шумы в сердце, СН, САД, ИМТ, интервал PQ.
Шкала CHARGE-AF	Возраст, этническая принадлежность, рост, масса тела, САД и ДАД, лечение АГ, курение, СД, ИМ в анамнезе, СН.
Шкала ARIC	Возраст, этническая принадлежность, курение, САД, лечение АГ, шум трения перикарда, гипертрофия левого желудочка, увеличение левого предсердия, СД, коронарная болезнь сердца, СН.
Шкала WHS	Возраст, рост, масса тела, САД, употребление алкоголя, курение.
Шкала MHS	Возраст, пол, ИМТ, ИМ в анамнезе, периферический атеросклероз, САД, лечение АГ, ХОБЛ, аутоиммунные заболевания (у женщин), возраст возникновения СН.
Шкала JMC	Возраст, окружность талии, ДАД, употребление алкоголя, ЧСС, шумы в сердце.
Шкала C2HEST	Коронарная болезнь сердца, ХОБЛ, АГ, пожилой возраст, систолическая СН, заболевание щитовидной железы.
Шкала Shandong	Возраст, пол, коронарная болезнь сердца, АГ.

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

Таблица 7

Факторы риска инсульта при ФП [277]

Наиболее часто изученные клинические ФР	Другие клинические ФР	Маркеры визуализации	Биомаркеры (уровень в крови/моче)
Инсульт, ТИА или артериальная тромбоэмболия в анамнезе АГ Возраст Структурная патология сердца СД Сосудистые заболевания ХСН/дисфункция левого желудочка Женский пол	Нарушение функции почек/ХБП Апноэ во сне Гипертрофическая кардиомиопатия Амилоидоз Гиперлипидемия Курение Метаболический синдром ЗНО	Дилатация левого предсердия Спонтанное эхоконтрастирование или тромб в левом предсердии Низкая пиковая скорость кровотока в ушке левого предсердия Комплексная атеросклеротическая бляшка в аорте Поражение мелких сосудов головного мозга	Повышенный уровень сердечного тропонина Повышенный уровень натрийуретического пептида Сниженная рСКФ Повышенный С-реактивный белок Повышенный ИЛ-6 Повышенный ростовой фактор дифференцировки-15 Повышенный фактор фон Виллебранда Повышенный Д-димер

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ЗНО — злокачественные новообразования, ИЛ — интерлейкин, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СД — сахарный диабет, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФР — факторы риска.

Таблица 8

Факторы риска кровотечений при ФП [277]

Немодифицируемые	Потенциально модифицируемые	Модифицируемые	Биомаркеры (уровень в крови)
Возраст >65 лет Серьезное кровотечение в анамнезе Тяжелая почечная недостаточность (на диализе или трансплантация почки) Тяжелая печеночная недостаточность (цирроз) Злокачественное новообразование Генетические факторы (например, полиморфизм CYP 2C9) Инсульт в анамнезе Поражение мелких сосудов головного мозга Сахарный диабет Когнитивная дисфункция/деменция	Старческий возраст Высокий риск падений Анемия Снижение количества или функции тромбоцитов Почечная недостаточность с клиренсом креатинина <60 мл/мин Прием антагонистов витамина К	АГ/повышенное САД Сопутствующее лечение антиагрегантами/НПВС Чрезмерное употребление алкоголя Отсутствие приверженности к приему оральных антикоагулянтов Травмоопасное хобби/род деятельности Мост-терапия с гепарином Время нахождения в целевом диапазоне ниже >70% (для принимающих антагонисты витамина К) Завышенная доза орального антикоагулянта	Повышенный ростовой фактор дифференцировки 15 Повышенный цистатин Сниженная рСКФ Повышенный сердечный тропонин Повышенные фактор Виллебранда и другие маркеры коагуляции

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, САД — систолическое артериальное давление, СН — сердечная недостаточность, ТИА — транзиторная ишемическая атака.

Таблица 9

Шкалы оценки риска инсульта
при неклапанной ФП CHA_2DS_2-VASc [277]

Фактор риска	Балл
Застойная СН (недавняя декомпенсация СН или умеренная/тяжелая сократительная дисфункция левого желудочка или гипертрофическая кардиомиопатия)	1
АГ или гипотензивная терапия	1
Возраст 75 лет и старше	2
Сахарный диабет (лечение пероральными гипогликемическими препаратами и/или инсулином или уровень глюкозы в крови натощак >125 мг/дл (7 ммоль/л))	1
Инсульт, ТИА или артериальная тромбоэмболия в анамнезе	2
Сосудистые заболевания (ангиографически значимое поражение коронарных артерий, перенесенный ИМ, атеросклеротическое поражение периферических артерий или бляшка в аорте)	1
Возраст 65-74 года	1
Женский пол	1

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, СН — сердечная недостаточность, ТИА — транзиторная ишемическая атака.

ния ФП большинство факторов риска ХНИЗ (таблица 5).

Многие из ФР, представленных в таблице 5, входят в состав шкал оценки риска появления ФП (таблица 6). Эти шкалы не получили широкого распространения на практике, однако их наличие хорошо иллюстрирует роль коморбидности в возникновении ФП.

У больных с ФП повышен риск смерти [445, 449, 450]. По данным 4 РКИ по сопоставлению ПОАК и варфарина, больные с "неклапанной" ФП умирали от сердечных причин в 46,0% случаев, от ишемического инсульта или артериальных тромбоэмболий не в сосуды центральной нервной системы в 5,74%, от других сосудистых причин в 6,59%, от несосудистых причин в 29,79%, от кровотечений в 5,64% случаев. Причина не была установлена у 6,24% больных [451]. Соответственно, очевидно, что ведущей причиной смерти больных при ФП были не-кардиогенные тромбоэмболии, а ССЗ и не-ССЗ. Возникновение ФП приводит к неблагоприятным клиническим последствиям:

— *Кардиоэмболические осложнения* (ишемических инсульт/ТИА, тромбоэмболии не в сосуды центральной нервной системы). При этом не все ишемические инсульты при ФП являются кардиоэмболическими — часть из них может иметь другую этиологию, особенно у пожилых (атеротромботические, лакунарные). Очевидно, что это во многом связано с общностью ФР и патогенеза ССЗ, с одной стороны, и наличием коморбидности (в частности, АГ и атеросклероза), с другой.

— *Появление или утяжеление СН* (обычно при выраженной тахисистолии, выраженном структурном поражении сердца), ишемии миокарда (при гемодинамически значимом стенозировании коронарных артерий, выраженном стенозе аортального клапана, выраженной гипертрофии миокарда), эпизодов потери сознания (при выраженном аортальном или субаортальном стенозе).

— *Прогрессирующие когнитивные расстройства*, которые связывают прежде всего с наличием бессимптомных тромбоэмболий в мелкие сосуды головного мозга.

Можно представить три типа связи ФП с ССЗ и не-ССЗ:

— *"Параллельное" возникновение* из-за наличия общих ФР и/или общности патологических процессов (например, воспаление).

— *ФП как осложнение или этап прогрессирования* патологического процесса. Очевидно, что в этом случае ее появление, с одной стороны, свидетельствует о большей тяжести имеющихся заболеваний, с другой — может быть новым фактором, оказывающим неблагоприятное влияние на их клиническое течение и прогноз.

— *ФП как основная причина возникновения заболеваний*. Так, влияние ФП, несомненно, при расширении полостей сердца с возникновением СН у больных с длительно существующей тахисистолией, исходно не имевших выраженной патологии сердца. При этом устранение тахисистолии или успешное восстановление и удержание синусового ритма часто приводит к регрессу возникших нарушений. Есть свидетельства, что ФП является независимым предиктором возникновения ИМ у больных, не имевших указаний на наличие ИБС [450, 452]. Обусловлена ли эта связь общностью ФР атеросклероза и ФП или дополнительным неблагоприятным воздействием ФП, в настоящее время не ясно.

Наличие коморбидности, с одной стороны, повышает риск ишемических (кардиоэмболических) осложнений при ФП, с другой — возрастает опасность кровотечений на фоне антитромботической терапии (таблицы 7 и 8).

Таблица 10

Шкалы оценки риска крупных кровотечений при ФП HAS-BLED [277]

Фактор риска	Балл
Неконтролируемая АГ (систолическое АД >160 мм рт.ст.)	1
Нарушение функции почек и/или печени (диализ, трансплантация, креатинин сыворотки >200 ммоль/л, цирроз, концентрация билирубина >2 от верхней границы нормы, повышение АСТ/АЛТ/ЩФ >3 раз от верхней границы нормы	1
Инсульт в анамнезе	1
Предрасположенность или кровотечение в анамнезе (серьезное кровотечение в анамнезе, анемия или тяжелая тромбоцитопения)	1
Лабильное МНО (время нахождения МНО в целевом диапазоне <60% у получающих антагонист витамина К)	1
Возраст >65 лет или крайняя степень хрупкости	1
Прием лекарственных средств или чрезмерное употребление алкоголя (сопутствующий прием антиагрегантов или нестероидных противовоспалительных средств и/или чрезмерное употребление алкоголя)	1

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспарагинаминотрансфераза, МНО — международное нормализованное отношение, ЩФ — щелочная фосфатаза.

Эти закономерности наглядно видны при анализе состава шкал, предложенных для оценки риска инсульта при "неклапанной" ФП и крупных кровотечений при ФП (таблицу 9 и 10). Причина заключается в общности ФР тромботических осложнений и кровотечений. Вместе с тем опасность ишемических осложнений при ФП обычно превышает риск возникновения кровотечений даже у больных с большой суммой баллов по шкале HAS-BLED [453, 454].

При этом, поскольку шкала CHA_2DS_2-VASc и подобные ей шкалы включают известные сердечно-сосудистые ФР, не удивительно, что более высокая сумма баллов сопряжена с наличием и тяжестью коронарного атеросклероза, а также способна предсказывать возникновение ССЗ (ИБС, каротидный атеросклероз, атеросклероз артерий нижних конечностей, ишемический инсульт) у лиц без ФП [452, 455, 456].

Особенности лечения ФП у коморбидных больных. Наряду с профилактикой кардиоэмболических осложнений с помощью антикоагулянтов, контролем симптомов и клинических проявлений, связанных с ФП, важнейшим компонентом лечения больных с ФП является уменьшение воздействия (в идеале — устранение) сердечно-сосудистых ФР и надлежащее лечение патологии сердца и сопутствующих заболеваний (коморбидности). С учетом имеющихся нарушений у конкретного больного это может потребовать участия специалистов различных специальностей (мультидисциплинарной команды специалистов) [277]. Ключевая роль в формировании такой команды и выработке итоговых рекомендаций по ведению пациента должна принадлежать лечащему врачу (врачу-кардиологу, врачу-терапевту, ВОП).

Особенности профилактики кардиоэмболических осложнений у коморбидных больных с ФП. При выборе состава и продолжительности антитромботической терапии следует учитывать, что хотя риски ишемических (кардиоэмболических) осложнений и кровотечений часто растут одновременно. Тем не менее обычно опасность кардиоэмболических) осложнений выше, чем опасность кровотечений [452]. Соответственно, показанием к началу антитромботической терапии является достаточно высокий риск инсульта (наличие механических протезов клапанов сердца, умеренного или тяжелого митрального стеноза, а в остальных случаях — сумма баллов по шкале CHA_2DS_2-VASc), в то время как прогнозируемая опасность кровотечений рассматривается как основание для коррекции обратимых ФР, выбора более безопасных режимов антикоагуляции и более тщательного наблюдения за больными [277]. Единственное основание для отказа от применения антикоагулянтов у больных с ФП — противопоказания к ЛП этой группы, а также повторяющиеся опасные кровотечения, источник которых неизвестен, не может быть устранен или надлежащим образом контролироваться.

Подходы к выбору антитромботических препаратов и их доз у полиморбидных больных с ФП представлены в таблице 11.

Общее правило:

— *если сопутствующее заболевание требует более высоких доз* антикоагулянтов, чем это рекомендуется ФП (например, в ранние сроки лечения тромбоза глубоких вен/тромбоэмболии легочных артерий (ТЭЛА)) — надо использовать именно их;

— *если при сопутствующем заболевании возможны более низкие дозы* антикоагулянтов, чем при ФП — надо использовать дозы, одобренные для лечения ФП.

Выбор подходов к лечению ФП у коморбидных больных. Надлежащий контроль ритма или ЧСС при сохраняющейся ФП сильно затруднен (или невозможен), пока не будут существенно уменьшены проявления имеющихся заболеваний (например,

Таблица 11

Профилактика кардиоэмболических осложнений
у мультиморбидных больных с ФП [277, 451]

Категория больных*	Особенности антитромботической терапии
Механический протез клапанов сердца	Антагонисты витамина К, целевое МНО зависит от типа (тромбогенности) протеза, позиции протеза и наличия дополнительных факторов риска тромботических осложнений.
Умеренный или тяжелый митральный стеноз	Антагонисты витамина К, целевое МНО 2,0-3,0.
Отсутствие механических протезов клапанов сердца, умеренного или тяжелого митрального стеноза (так называемая "неклапанная" ФП)	Возможные опции: 1. ПОАК (предпочтительны): — апиксабан 5 мг 2 раза в сутки (доза уменьшается 2,5 мг 2 раза в сутки, если есть 2 из 3: возраст ⩾80 лет, масса тела ⩽60 кг, креатинин ⩾1,5 мг/дл (133 мкмоль/л); — дабигатрана этексилат 110 мг 2 раза в сутки или 150 мг 2 раза в сутки; — ривароксабан 20 мг 1 раз в сутки (доза уменьшается при сниженном клиренсе креатинина); — эдоксабан 60 мг 1 раз в сутки (доза уменьшается при сниженном клиренсе креатинина). 2. Антагонисты витамина К, целевое МНО 2,0-3,0.
Хроническая болезнь почек, острое повреждение почек	Возможные опции: 1. ПОАК: — апиксабан 2,5 мг 2 раза в сутки, если есть 2 из 3: возраст ⩾80 лет, масса тела ⩽60 кг, креатинин ⩾1,5 мг/дл (133 мкмоль/л); 2,5 мг 2 раза в сутки при клиренсе креатинина 15-29 мл/мин; официально противопоказан при клиренсе креатинина ниже 15 мл/мин, а также у находящихся на диализе**; — дабигатрана этексилат противопоказан при клиренсе креатинина ниже 30 мл/мин; — ривароксабан 15 мг 1 раз в сутки при клиренсе креатинина 15-49 мл/мин; официально противопоказан при клиренсе креатинина <5 мл/мин, а также у находящихся на диализе**; — эдоксабан 30 мг 1 раз в сутки при клиренсе креатинина 15-50 мл/мин; противопоказан при клиренсе креатинина ниже 15 мл/мин. 2. Антагонисты витамина К, целевое МНО 2,0-3,0.
Нарушение функции печени	Антикоагулянты противопоказаны при заболеваниях печени, протекающих с коагулопатией; ПОАК не следует использовать при сумме баллов по шкале Чайлд-Пью более 9 (ривароксабан — более 7).
Патология желудочно-кишечного тракта	При отсутствии противопоказаний могут использоваться ПОАК или антагонисты витамина К. В РКИ апиксабан и дабигатрана этексилат в дозе 110 мг 2 раза в сутки по частоте крупных желудочно-кишечных кровотечений не отличались от антагонистов витамина К.
Ожирение	У больных с ИМТ ⩾50 кг/м^2 нет клинических данных о результатах применения ПОАК. Их следует использовать с осторожностью или рассмотреть применение антагонистов витамина К.
Низкая масса тела	Требуется снижение дозы эдоксабана до 30 мг 1 раз в сутки при массе тела до 60 кг. Дозу апиксабана можно уменьшить до 2,5 мг 2 раза в сутки только если есть 2 из 3: возраст ⩾80 лет, масса тела ⩽60 кг, креатинин ⩾1,5 мг/дл (133 мкмоль/л) или при клиренсе креатинина 15-29 мл/мин.
Старческая астения/повышенный риск падений	Из-за повышенного риска кровотечений требуется осторожность; снижение дозы антикоагулянтов не показано.
Стабильная коронарная болезнь сердца	Монотерапия оральным антикоагулянтом. В редких случаях у больных с высоким риском коронарного тромбоза и низким риском кровотечений возможно сочетание орального антикоагулянта в дозе, рекомендуемой при ФП, с АСК в дозе 75-100 мг 1 раз в сутки.
Плановое стентирование коронарных артерий	Стентирование осуществляется на фоне применения АСК, блокатора $P2Y_{12}$ рецептора тромбоцитов (клопидогрела) и антикоагулянта (парентеральное введение стандартных доз препаратов гепарина или бивалирудина у получающих ПОАК, без дополнительного введения антикоагулянтов у принимающих антагонист витамина К при МНО ⩾2,5). АСК следует отменить в первую неделю после стентирования (при высоком риске коронарного тромбоза и низком риске кровотечений возможно продление ее использования до 1 месяца после коронарного стентирования). Клопидогрел следует отменить через 6 месяцев после коронарного стентирования (в зависимости от особенностей конкретного случая может быть принято решение о более ранней отмене или продлении использования до 1 года и более). В сочетании в одним или двумя антиагрегантами следует использовать стандартные дозы апиксабана, рекомендуемые при "неклапанной" ФП; в сочетании с одним антиагрегантов предпочтительнее доза дпбигатрана этексилата 150 мг 2 раза в сутки, в сочетании с двумя антиагрегантами — 110 мг 2 раза в сутки; в сочетании в одним или двумя антиагрегантами предпочтительно использовать стандартные дозы ривароксабана, рекомендуемые при "неклапанная" ФП с возможным уменьшением до 15 мг 1 раз в сутки (при клиренсе креатинина 15-49 мл/мин — 10 мг 1 раз в сутки) у больных с невысоким риском коронарного тромбоза и инсульта и преобладающими опасениями в отношении серьезных кровотечений.

Таблица 11. Продолжение

Категория больных*	Особенности антитромботической терапии
Коронарное стентирование при остром коронарном синдроме	Стентирование осуществляется на фоне применения АСК, блокатора $P2Y_{12}$ рецептора тромбоцитов (клопидогрела, реже тикагрелора) и антикоагулянта (парентеральное введение стандартных доз препаратов гепарина или бивалирудина у получающих ПОАК, без дополнительного введения антикоагулянтов у принимающих антагонист витамина К при МНО ⩾2,5). АСК следует отменить в первую неделю после стентирования (при высоком риске коронарного тромбоза и низком риске кровотечений возможно продление ее использования до 1 мес. после коронарного стентирования). Клопидогрел следует отменить через 12 мес. после коронарного стентирования (в зависимости от особенностей конкретного случая может быть принято решение об отмене через 6 месяцев или продлении использования более 1 года). Если в качестве блокатора $P2Y_{12}$ рецептора тромбоцитов используется тикагрелор, АСК следует отменить как можно быстрее, в первую неделю после коронарного стентирования, а через 6 месяцев перейти на клопидогрел. В сочетании в одним или двумя антиагрегантами следует использовать стандартные дозы апиксабана, рекомендуемые при "неклапанной" ФП; в сочетании с одним антиагрегантов предпочтительнее доза дабигатрана этексилата 150 мг 2 раза в сутки, в сочетании с двумя антиагрегантами — 110 мг 2 раза в сутки; в сочетании в одним или двумя антиагрегантами предпочтительно использовать стандартные дозы ривароксабана, рекомендуемые при "неклапанная" ФП с возможным уменьшением до 15 мг 1 раз в сутки (при клиренсе креатинина 15-49 мл/мин — 10 мг 1 раз в сутки) у больных с невысоким риском коронарного тромбоза и инсульта и преобладающими опасениями в отношении серьезных кровотечений.
Острый коронарный синдром, неинвазивное лечение	В ранние сроки заболевания используется сочетание АСК, блокатора $P2Y_{12}$ рецептора тромбоцитов (клопидогрела) и антикоагулянта (парентеральное введение стандартных доз вплоть до 8-х суток или более ранней выписке; продолжение приема антагониста витамина К с поддержанием МНО 2,0-3,0; опыт использования в ранние сроки острого коронарного синдрома ПОАК ограничен). АСК следует отменить в первую неделю после начала лечения, клопидогрел — через 12 мес. (при высоком риске кровотечений — через 6 месяцев).
Перенесенный ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака	Срок начала или возобновления приема оральных антикоагулянтов не ясны. Решение принимается индивидуально с учетом размера инсульта и опасности кардиоэмболических осложнений. Пока не используются антикоагулянты, обычно назначают АСК, а у больных с очень высоким риском тромботических осложнений (механические протезы клапанов сердца) — парентеральные антикоагулянты.
Перенесенный геморрагический инсульт	Оптимальные сроки начала или возобновления приема оральных антикоагулянтов не ясны. Решение принимается индивидуально с учетом размера инсульта, риска его рецидива и опасности кардиоэмболических осложнений. В среднем указывают кроки 4-8 нед., хотя появляются свидетельства в пользу более раннего начала использования ПОАК.
ТГВ/ТЭЛА	Вплоть до 6 мес. от острого эпизода используются дозы ПОАК, рекомендуемые для лечения тромбоза глубоких вен/тромбоэмболии легочных артерий. Возможные опции: 1. ПОАК: — апиксабан 10 мг 2 раза в сутки 1 неделю, затем 5 мг 2 раза в сутки (доза не корригируется в зависимости от клиренса креатинина); — дабигатрана этексилат 150 мг 2 раза в сутки после лечения парентеральными антикоагулянтами как минимум 5 суток; — ривароксабан 15 мг 2 раза в сутки 3 недели, затем 20 мг 1 раз в сутки (доза не корригируется в зависимости от клиренса креатинина); — эдоксабан 160 мг 1 раз в сутки после лечения парентеральными антикоагулянтами как минимум 5 суток. 2. Антагонисты витамина К, целевое МНО 2,0-3,0 (подбор дозы на фоне продолжающегося лечения парентеральными антикоагулянтами). Снижение дозы апиксабана или ривароксабана через 6 мес. после начала лечения тромбоэмболии легочных артерий возможно только в случае, если они не станут меньше рекомендуемых при "неклапанной" ФП.
Тромбоз подкожных вен нижних конечностей	Дозы оральных антикоагулянтов, рекомендуемые при "неклапанной" ФП.

Примечания: * — если заболевание не указано, антитромботическая терапии аналогична "неклапанной" ФП; ** — накапливаются данные о безопасном использовании апиксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки и 5 мг 2 раза в стуки, а также ривароксабана в дозе 15 мг 1 раз в сутки у больных с клиренсом креатинина ниже 15 мл/мин или находящихся на диализе. Официального разрешения использовать апиксабан и ривароксабан у данных категорий больных нет. АСК — ацетилсалициловая кислота, ИМТ — индекс массы тела, МНО — международное нормализованное отношение, ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты, РКИ — рандомизированное контролируемое клиническое исследование, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФП — фибрилляция предсердий.

устранена декомпенсация СН) и, что особенно важно, для успеха вмешательства для удержания синусового ритма скорректированы обратимые ФР. Особенности лечения больных с ФП и различными заболеваниями изложены в соответствующих КР [277, 278].

Наиболее частыми вариантами сочетания *кардиоваскулярной мультиморбидности в сочетании с ФП* являются: АГ, ИБС + ФП; АГ, ХСН + ФП; ИБС, ХСН + ФП; АГ, ИБС, ХСН + ФП [36, 457, 458]. Эти пациенты имеют более высокий, чем при сочетании ФП только с одним ССЗ, риск тромбоэмболических осложнений по шкале CHA_2DS_2-VASc и геморрагических осложнений по шкале HAS-BLED, а также более высокий риск развития МИ, ИМ, госпитализаций по поводу ССЗ, смерти от сердечно-сосудистых причин и от всех причин [36, 280, 459].

Кардиоваскулярная фармакотерапия таких пациентов требует назначения большего числа ЛП в соответствии с российскими и международными рекомендациями [36, 457-459]. Однако, в этих КР не все вышеуказанные варианты множественной сердечно-сосудистой патологии детально описаны, в частности, нет отдельного раздела, посвященного лечению пациентов с сочетанием АГ, ИБС, ХСН, ФП. Поэтому при определении оптимальной тактики обследования и лечения пациентов с ФП в сочетании с кардиоваскулярной мультиморбидностью, особенно на фоне прогностически значимых некардиальных заболеваний, целесообразно использовать по мере необходимости также и КР по АГ, ИБС, ХСН и другим заболеваниям.

1.4. Мозговой инсульт и коморбидность

МИ, согласно определению ВОЗ, является "клиническим синдромом с быстрым началом, который характеризуется локальным (или глобальным, как при субарахноидальном кровоизлиянии) дефицитом мозгового кровообращения, продолжается более 24 ч (или приводит к смерти в более ранний срок), и который не имеет никакой другой явной причины, кроме сосудистой".

МИ, как правило, развивается в достаточно пожилом возрасте [460], по данным регистра ЛИС-2 средний возраст больных с развившимся инсультом составил 71 год, причем у женщин он развивался в среднем на 5 лет позже, чем у мужчин [461]. В пожилом возрасте у большинства больных обычно имеется целый ряд сопутствующих заболеваний. Тем не менее, определенная часть больных, переносящих МИ, относится к значительно более молодому возрасту.

Существует большое количество регистров МИ, как в нашей стране, так и за рубежом, которые позволяют достаточно подробно охарактеризовать "портрет" больного с ОНМК, в том числе и наличие сопутствующих заболеваний. Некоторые такие регистры (правильнее сказать, базы данных) могут включать десятки или даже сотни тысяч больных. Однако единого подхода в описании коморбидных заболеваний в этих регистрах не существует, не всегда все сопутствующие заболевания отражаются при проведении исследований, отсутствует также общепринятый подход к оценке степени мультиморбидности таких больных, поэтому реальную степень мультиморбидности больных, перенесших ОНМК, можно оценить далеко не всегда.

Существует по крайней мере 13 различных методов оценки мультиморбидности. Один из них представляет простой пересчет заболеваний, руководствуясь Международной классификацией болезней, остальные представляют собой те или иные расчетные индексы. Среди них наиболее употребляем индекс коморбидности Чарльсон, который используют для прогнозирования смертности. Кумулятивная шкала рейтинга заболеваний (The Cumulative Illness Rating Scale — CIRS) оценивает все доступные системы организма, не оценивая при этом конкретного диагноза. Индекс сопутствующих заболеваний (The Index of Coexisting Disease — ICED) имеет дихотомическую структуру, оценивая одновременно тяжесть заболевания и степень нетрудоспособности. Этот индекс полезен в тех случаях, когда исходы заболевания оцениваются по показателям смертности и потере трудоспособности [462]. Далеко не все упомянутые индексы адаптированы для оценки мультиморбидности у больных с МИ. Использование модифицированного индекса коморбидности Чарльсон (в который включали меньше показателей коморбидности и который было легче использовать у больных с ОНМК, чем обычный индекс Чарльсон) у больных, перенесших МИ, показало возможность его применения для оценки отдаленных исходов заболевания [463].

Принято считать, что *частота мультиморбидности у больных, переносящих ОНМК*, увеличивается с возрастом. Также считается, что мультиморбидность при инсульте выше у женщин, у лиц с невысоким доходом, а также у лиц с низким уровнем образования. Наиболее частым сопутствующим заболеванием при инсульте оказалась АГ. По мере увеличения степени мультиморбидности при инсульте существенно снижалось КЖ, причем особую роль при этом играло наличие артрита [464].

Степень мультиморбидности у больных с МИ может различаться в разных географических регионах. Так, было показано, что в Испании ряд сопутствующих заболеваний у молодых больных с инсультом (в первую очередь ФП) встречались существенно чаще, чем в Бразилии [465]. Отмечено, что мультиморбидность при инсульте выше в развивающихся странах. Так, в исследовании, прове-

денном в Омане, было показано, что степень мультиморбидности при инсульте в этой стране была существенно выше, чем в развитых странах, при этом инсульт здесь протекал значительно тяжелее [466].

По данным исследования, выполненного по типу "случай-контроль", наличие мультиморбидности, которую оценивали просто по сумме диагнозов, наряду с сердечно-сосудистыми ФР, вносило существенный вклад в развитие инсульта у молодых (15-44 года) [467]. Аналогичные данные были получены в исследовании Magwood GS, et al., показавших, что сопутствующие заболевания у молодых, перенесших инсульт, мало отличаются от таковых у пожилых больных [468]. Как показали недавние исследования, существенный вклад в развитие МИ может вносить такие заболевания, как рассеянный склероз [469], ожирение [470], СД [471], депрессия [464]. Риск деменции и необходимости ухода среди женщин, перенесших инсульт, был существенно выше в том случае, если перед развитием инсульта у них имелось сочетание СД и депрессии [472].

Мультиморбидность у больных в острой стадии инсульта ассоциировалась с увеличением числа диагностических процедур и соответственно с увеличением стоимости лечения [473]. Несмотря на то, что факторы, определяющие ближайшие исходы во время МИ, оценивались в очень многих исследованиях, вклад мультиморбидности как таковой, не всегда включался в прогностическую модель оценки риска неблагоприятного исхода. В исследовании Si Y, et al. оценивали прогностическую значимость как отдельных компонентов мультиморбидности, так и ее вклад в неблагоприятные исходы заболевания в целом. Высокая степень мультиморбидности (периферический атеросклероз, СД, заболевания печени, хронические заболевания легких, ХСН, ФП) наблюдалась у пожилых больных с ишемическим инсультом. Все эти заболевания вносили вклад в показатели больничной летальности. Оценка мультиморбидности с помощью индекса Чарльсон показала, что его значения ⩾3 ассоциируются с высоким риском смерти в стационаре [474].

В одном из исследований, в котором для оценки мультиморбидности в острой стадии инсульта использовали модифицированный индекс Чарльсон, было показано, что неблагоприятные исходы возникали чаще у больных со значениями модифицированного индекса Чарльсон ⩾2. Эта зависимость сохранялась при проведении многомерного регрессионного анализа [475]. В исследовании у больных с ишемическим инсультом высокая степень мультиморбидности (оценивали с помощью индекса Чарльсон) ассоциировалась с более высокими показателями госпитальной летальности [476].

В другом исследовании у 2 151 больных, впервые перенесших МИ, после стабилизации состояния (в среднем через 2 нед.) в условиях стационара оценивали ассоциацию между наличием мультиморбидности и возникшими в результате инсульта физическими и когнитивными нарушениями. Мультиморбидность в этом исследовании фиксировалась при одновременном наличии двух или более заболеваний. Всего было выделено 16 вариантов сопутствующих заболеваний. Результаты показали, что мультиморбидность имела место у 90,9% больных (у женщин чаще, чем у мужчин). При анализе были выделены три варианта мультиморбидностти. С увеличением количества сопутствующих заболеваний увеличивалась вероятность развития физической зависимости и повышенного индекса по шкале Рэнкина. Наличие мультиморбидности прямо коррелировало со степенью психической зависимости. У больных с 3 и более сопутствующими заболеваниями существенно увеличивался риск когнитивных нарушений [477].

Острые инфекционные заболевания также могут вносить весьма высокий неблагоприятный вклад в течение инсульта. Так, недавно в одном из исследований было выявлено, что вероятность смерти в стационаре у больных с ОНМК была в 5 раз выше при наличии SARS-CoV-2, чем в его отсутствии [478].

Тот факт, что отдаленная смертность после перенесенного инсульта существенно выше при наличии мультиморбидности, чем при ее отсутствии, достаточно хорошо известен. В одном из таких исследований коморбидность оценивали просто по числу сопутствующих заболеваний и выделяли следующие варианты: 0 — отсутствие коморбидности, 1 — слабая степень коморбидности, 2-3 — умеренная степень коморбидности, 4 — высокая степень коморбидности. Число больных без коморбидности составило 24,8%, с низкой коморбидностью — 31,8%, умеренной коморбидностью — 33,5%, высокой коморбидностью — 9,9%. Через 12 мес. доля больных с неблагоприятным исходом (смерть или значение по модифицированной шкале Рэнкина 3 и более) составила 24,8% у больных без коморбидности, 34,7% у больных с низкой коморбидностью, 45,2% у больных с умеренной коморбидностью и 59,4% у больных с высокой коморбидностью. Через 5 лет эта доля составила, соответственно, 37,7%, 50,3%, 64,3% и 81,7%. Из компонентов коморбидности наибольший отрицательный вклад вносили ССЗ, деменция и заболевания почек [479]. У 243 больных, перенесших геморрагический инсульт, показано, что коморбидность, оцененная по индексу коморбидности Чарльсон, через 12 мес. вносила независимый отрицательный вклад в состояние больных, которое оценивали по шкале Рэнкин [480].

Оценка отдаленного прогноза заболевания (смертность в течении е 1 года) с помощью моди-

фицированного индекса коморбидности Чарльсон была не менее информативна, чем такая же оценка с помощью обычного индекса Чарльсон, при этом использование модифицированного индекса оказалось более удобным и доступным [481].

Следует отметить, что вклад показателей мультиморбидности в отдаленные исходы после перенесенного инсульта был подтвержден не во всех исследованиях. Так, Denti L, et al. в ретроспективном когортном исследовании у 297 пожилых больных с впервые возникшим инсультом не подтвердили, что модифицированный индекс коморбидности Чарльсон является надежным предиктором показателей смертности. Это свидетельствует о том, что необходима разработка новых индексов мультиморбидности, значимость которых должна быть оценена в проспективных исследованиях со строгим дизайном [482].

Есть лишь единичные исследования, подтверждающие независимую роль мультиморбидности в отрицательных исходах после перенесенного МИ. Так, анализ 201 691 больных ⩾18 лет, перенесших ишемический инсульт, инсульт неустановленного происхождения, субарахноидальное или интрацеребральное кровоизлияние в 1995-2012 гг., показал, что мультиморбидность (в основном за счет онкологических заболеваний, выраженной почечной или печеночной недостаточности) увеличивала показатели годичной смертности в большей степени, чем отдельные заболевания, вместе взятые [483].

Следует отметить, что это исследование было не клиническим, а основывалось на анализе крупной базы данных, а, следовательно, подвержено высокому влиянию так называемых смещающих факторов. Поэтому для установления независимой прогностической роли мультиморбидности в отдаленных исходах после перенесенного МИ необходимы проспективные клинические исследования.

Как известно, ФП является одним из ФР МИ, однако не во всех случаях, а только тогда, когда она сочетается с целым рядом других показателей, в том числе с такими сопутствующими заболеваниями как АГ, ХСН, ранее перенесенным инсультом, СД. На основании ряда наблюдательных исследований был создан ряд прогностических индексов, отражающих риск инсульта у больных с ФП, наиболее популярным из которых является CHA_2DS_2-VASc. Мультиморбидность как единое понятие не входит в этот индекс, однако показано, что такие сопутствующие заболевания как АГ, ХСН и СД вносят решающий прогностический вклад в развитие МИ [484]. В рамках регистра FANTASIIA у больных с ФП изучали ассоциацию между мультиморбидностью (оценивали с помощью индекса Чарльсон), контролем антикоагуляции и отдаленными исходами. Отмечена обратная ассоциация между контролем антикоагуляции и степенью мультиморбидности. Наличие мультиморбидности ассоциировалось с повышенным риском сердечно-сосудистой смерти [485].

В крупном когортном проспективном исследовании у больных с ФП было выявлено, что сама по себе ФП не увеличивает риск инсульта. Лишь при наличии сердечно-сосудистой мультиморбидности существенно увеличивался риск развития любого типа инсульта (не только кардиоэмболического) [486].

Проведено единственное исследование, изучавшее возможность обратного взаимоотношения — способности мультиморбидности провоцировать развитие ФП. В рамках регистра INTEGRO, проводящегося в Бельгии, изучена ассоциация между мультиморбидностью и началом ФП. Кроме того, у этих же больных изучали ассоциацию между мультиморбидностью, использованием антикоагулянтов и риском цереброваскулярных осложнений. Исследование было выполнено по типу "случай-контроль". Включались больные старше 60 лет. Для оценки мультиморбидности использовали модифицированный индекс Чарльсон. Установлено, что больные с ФП значительно чаще имели повышенный индекс коморбидности, у них также значительно чаще возникали цереброваскулярные события [44].

Таким образом, на сегодняшний день есть все основания утверждать, что наличие мультиморбидности вносит существенный вклад в развитие МИ и в его течение, как в острой стадии, так и в отдаленные сроки. Соответственно есть основания полагать, что адекватное лечение сопутствующих заболеваний должно положительно повлиять на течение инсульта на всех этапах его развития.

1.5. Ранняя кардиоваскулярная мультиморбидность

К ранней кардиоваскулярной мультиморбидности следует относить те случаи, когда при впервые диагностированном сочетании двух и более ССЗ, как минимум, одно из них соответствует критерию раннего развития.

Показатель смертности российского населения в трудоспособном возрасте, особенно мужского, остается существенно более высоким, чем в экономически развитых странах[21] [487]. За последние десятилетия увеличивается доля лиц с кардиоваскулярной патологией в группе трудоспособного возраста, что представляет собой важную социально-

[21] Cardiovascular disease statistics. Eurostat. Statistics Explained. Available from: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Cardiovascular_diseases_statistics.



Рис. 1 Изменения возрастных характеристик у больных с ХНИЗ, мультиморбидностью и высоким риском их развития.
Примечание: ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания.

экономическую проблему[22] [488]. В 2015-2020 гг. из общего числа умерших в трудоспособном возрасте (мужчины 16-59 лет, женщины 16-54 года) умерли от болезней системы кровообращения 31,3-32,6% мужчин и 23,9-23,3% женщин. Среди умерших от болезней системы кровообращения в РФ по данным за 2015-2020 гг. трудоспособное население составило 14,6-14,7% [487].

У большинства больных ССЗ, в том числе у лиц трудоспособного возраста отмечается сочетание двух и более ССЗ, т.е. кардиоваскулярная мультиморбидность. По отношению к общему числу пациентов с ранним развитием ССЗ, лица с кардиоваскулярной мультиморбидностью составляют большинство [4, 489]. Распространенность мультиморбидности зависит от возраста составляет в среднем 13% в различных популяциях в возрасте от 18 лет и старше, однако среди лиц в возрасте 65 лет и старше — до 95% случаев [490]. В большинстве исследований по проблеме мультиморбидности анализируются пациенты пожилого возраста [491-493]. Однако принципиально важно то, что абсолютное число взрослых людей молодого и среднего возраста с мультиморбидностью на 10-30% больше, чем число мультиморбидных больных пожилого возраста в различных популяциях [7, 490, 494]. Так, по данным медицинских отчетов каталонской ПМСП, 62,5% взрослого населения с мультиморбидностью были в возрасте до 65 лет [490]. Подобные результаты были получены и в шотландской популяции, где абсолютное число мультиморбидных больных было больше среди лиц моложе 65 лет, а в районах с низким социально-экономическим статусом мультиморбидность встречалась на 10-15 лет раньше, чем в районах с высоким статусом [7]. Эпидемиологических исследований, направленных на оценку распространенности кардиоваскулярной мультиморбидности в российской популяции, в том числе среди трудоспособного населения, не проводилось. Но именно у мультиморбидных пациентов молодого и среднего возраста наиболее эффективна профилактика ССО [489], поэтому целевой группой для профилактики развития и прогрессирования кардиоваскулярной мультиморбидности, а также ее осложнений являются прежде всего лица трудоспособного возраста с ССЗ [489, 495], что определяется как увеличением продолжительности жизни, так и более ранним развитием целого ряда ФР ХНИЗ. Вследствие этого увеличивается продолжительность периода времени, когда необходимы коррекция ФР, лечение и профилактика ХНИЗ, в том числе и их сочетаний (рисунок 1). Соответственно возрастают как суммарная нагрузка на систему здравоохранения в целом, так и возможность эффективного оказания лечебно-профилактической помощи. Следует отметить, что у лиц более молодого возраста профилактика имеет особо важное значение, а в пожилом возрасте преобладает объем лечебной помощи, по сравнению с профилактическими мероприятиями.

ВОЗ предлагает следующую классификацию возраста: возраст до 44 лет считается молодым; 45-59 — средним; 60-74 года — пожилым; 75-89 лет — старческим; 90 лет и старше — долгожители[23]. При анализе российских и между-

[22] Статистические материалы "Заболеваемость взрослого населения России". Министерство здравоохранения. http://mednet.ru/ru/statistika/zabolevaemost-naseleniya.html. (20.05.2023).

[23] WHO. World report on ageing and health. 2015. https://www.who.int/publications/i/item/9789241565042.

народных публикаций не было найдено данных о критериях ранней кардиоваскулярной мультиморбидности. В российских и международных КР по стабильной ИБС в качестве критерия отягощенной наследственности раннего развития атеросклеротических ССЗ (все проявления ИБС, МИ, ОНМК) приведен возраст мужчин <55 лет и женщин <65 лет [496, 497]. В то же время, согласно КР по кардиоваскулярной профилактике и нарушениям липидного обмена, ранним дебютом ССЗ атеросклеротического генеза является возраст мужчин <55 лет и женщин <60 лет [239, 498]. Развитие АГ у лиц <50 лет определяется в соответствующих КР ЕОК (2018г), как раннее развитие этого заболевания [242].

Возрастные критерии раннего развития ССЗ существенно отличаются при разных ССЗ, а также для мужчин и женщин. Критериев раннего развития ФП не найдено ни в российских, ни в международных рекомендациях [277]. Также не сформулированы четкие критерии раннего развития ХСН. Основными причинами развития ХСН являются АГ и ИБС, и ХСН замыкает цепь событий в сердечно-сосудистом континууме, поэтому большинство пациентов с ХСН являются мультиморбидными [489]. Следует также отметить, что структура причин ХСН отличается у лиц молодого и более старшего возраста.

Так, по данным консорциума MAGGIC, в который вошли 31 обсервационных и РКИ, 63% больных с ХСН в возрасте до 40 лет имели идиопатическую дилатационную кардиомиопатию, только 14% всех пациентов с ХСН в возрасте до 40 лет имели перенесенный ранее ИМ, у 22% была АГ, и 9% страдали СД. Среди пациентов с ХСН в возрасте 40-49 лет и 50-59 лет 38% и 46% имели предшествующий ИМ, 37% и 41% имели АГ, и 18% и 24% страдали СД, соответственно [499].

Сочетание ХСН и ФП практически не встречается при отсутствии АГ и ИБС, порока сердца или кардиомиопатии. При наличии сочетания ХСН и ФП в настоящее время нет четких данных по возрастным критериям преждевременного развития, что является ограничением анализа и требуют дальнейших исследований. Для решения такого рода вопросов является перспективной методология создания медицинских регистров с критериями включения двух и более ССЗ.

В целом к ранней кардиоваскулярной мультиморбидности следует относить случаи сочетания двух и более ССЗ, из которых, как минимум, одно соответствует следующим критериям: развитие АГ в возрасте до 50 лет, развитие ИБС и/или ОНМК у мужчин моложе 55 лет и женщин моложе 60 лет.

Примерами ранней кардиоваскулярной мультиморбидности могут быть следующие ситуации:

— АГ в возрасте <50 лет + ИБС и/или ХСН и/или ФП и/или ОНМК;

— ИБС у мужчин <55 лет и женщин <60 лет + АГ и/или ХСН и/или ФП и/или ОНМК;

— ОНМК у мужчин <55 лет и женщин <60 лет + ИБС и/или АГ и/или ХСН и/или ФП.

Предупреждение развития кардиоваскулярной мультиморбидности у лиц с наличием только одного ССЗ состоит из мер вторичной профилактики по отношению к существующему заболеванию.

Первичная профилактика кардиоваскулярной мультиморбидности недостаточно изучена, отчасти потому, что такие исследования должны охватывать десятилетия, учитывая, что вмешательства должны включать поддержку физической активности, здорового питания и других ФР с долгосрочными перспективами. Профилактические меры в отношении раннего развития мультиморбидности связаны с комплексным воздействием психосоциальных и поведенческих факторов, включая социальные детерминанты здоровья [500]. Среди больных с ранним развитием ССЗ, в том числе, у мужчин и женщин доля курящих и лиц с ожирением значимо больше, чем в более старших возрастных группах [501, 502].

В Российской популяции (по данным исследования ЭССЕ-РФ) распространенность курения уменьшается с возрастом, при этом самая высокая доля курящих выявлена среди мужчин в возрастной группе от 25 до 34 лет и составляет 47,8%, среди женщин — 19,9% [503]. По результатам ряда исследований у пациентов молодого возраста с ССЗ выявлена значимо более низкая приверженность к медикаментозной терапии, чем среди лиц более старших возрастных групп [501, 504]. Учитывая, что НФА, курение, нерациональное питание, ожирение, чрезмерное употребление алкоголя, являющиеся ФР развития множества хронических заболеваний меры по профилактике ранней кардиоваскулярной мультиморбидности важны именно у лиц молодого и среднего возраста [495, 505], особенно среди лиц из социально-экономически неблагополучных семей, которые, как было показано, более уязвимы к факторам нездорового образа жизни [506].

На основании результатов международных эпидемиологических исследований и регистров, а также данных об увеличении заболеваемости ССЗ в молодом возрасте, проблема развития сочетанных ССЗ у лиц молодого и среднего возраста требует дальнейших исследований и изучения возрастных и гендерных особенностей. Понимание того, как своевременно диагностировать и предпринимать меры первичной и вторичной профилактики ранней кардиоваскулярной мультиморбидности является важной социально-экономической проблемой из-за ранней утраты трудоспособности и ранней смертности.

1.6. Хроническая сердечная недостаточность и коморбидность

В подавляющем большинстве случаев ХСН является более поздним звеном сердечно-сосудистого континуума по отношению к АГ и ИБС, поэтому у большинства пациентов с ХСН имеет место кардиоваскулярная мультиморбидность, включающая в себя также АГ и/или ИБС.

Наиболее частыми вариантами кардиоваскулярной мультиморбидности при ХСН являются ее сочетания с АГ и/или ИБС и/или ФП и/или МИ. Лишь у небольшой части пациентов, как правило, более молодого возраста, ХСН обусловлена наличием другой сердечно-сосудистой патологии (пороки сердца, различные кардиомиопатии, миокардиты и некоторые другие заболевания).

У значительной части пациентов с ХСН, особенно более старшего возраста, имеет место коморбидная хроническая некардиальная патология (ХБП, СД, анемия и другие заболевания), наличие которой усложняет осуществление лечения и усугубляет прогноз.

Комбинированная медикаментозная терапия мультиморбидных пациентов с ХСН направлена на лечение всей совокупности патологии, при этом ряд ЛС имеет множественные показания к назначению при двух и более заболеваниях из индивидуального профиля мультиморбидности.

У пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ, составляющих большинство случаев ХСН, основное значение для прогноза имеют число и тяжесть коморбидных фоновых заболеваний. Наличие сниженной ФВ ЛЖ является независимым ФР смерти и развития жизнеугрожающих осложнений, однако суммарный риск и у данной категории пациентов также в значительной степени ассоциирован с коморбидной патологией и тяжестью ее клинического течения.

ХСН является серьезной сердечно-сосудистой патологией, прогрессирующей и имеющей негативное влияние на КЖ и прогноз пациентов [508, 510]. ХСН обусловлена нарушением сердечной функции, что приводит к ограничению физической активности, одышке и отекам. ХСН классифицируют на основе уровня ФВ ЛЖ и, соответственно, выделяют три основные группы: ХСНнФВ (СНнФВ), ХСН с промежуточной (или ХСНнФВ) ФВ (СНпФВ) и ХСНсФВ (СНсФВ) [509]. Каждая из этих групп имеет свои особенности в лечении. Это в целом соответствует концепции сердечно-сосудистого континуума, разработанной Dzau V., Braunwald E. [241, 242].

Подходы к медикаментозному лечению ХСН при коморбидности. При СНнФВ, рекомендуется применение четырехкомпонентной лекарственной терапии, включающей: иАПФ или АРНИ, ББ, АМКР и иНГТ-2 [242, 366]. При этом приоритет отдается использованию АРНИ вместо иАПФ, если позволяет АД и отсутствуют противопоказания. В случае, когда применение иАПФ или АРНИ невозможно, рекомендуется применение БРА, если нет противопоказаний и к этим препаратам [366, 509].

Говоря о применении ББ при СНнФВ следует помнить, что мы должны применять один из 4-х ЛП: карведилол, бисопролол, метопролола сукцинат замедленного высвобождения и небиволол. Именно для них имеется достаточное количество доказательств по улучшению прогноза у пациентов с СНнФВ [366, 510].

Важно отметить, что в настоящее время в российских рекомендациях для лечения ХСН указан только один иНГТ-2 — дапаглифлозин [509]. Однако, с момента публикации этих рекомендаций были представлены данные исследования Emperor Reduced [511], в котором было показано, что еще один иНГТ-2 — эмпаглифлозин, также улучшает прогноз у пациентов с СНнФВ. Эта информация была внесена в российскую инструкцию к препарату, а также в рекомендации ЕОК от 2023 г. [510].

В лечении СНнФВ кроме применения ЛП важное место также занимают имплантируемые кардиовертеры дефибрилляторы и приборы для проведения сердечной ресинхронизирующей терапии. Направлять для решения вопроса об имплантации таких приборов следует симптомных пациентов с СНнФВ с ФВ ЛЖ ⩽35%, несмотря на проводимую медикаментозную терапию [366, 512]. Более подробное обсуждение сердечной ресинхронизирующей терапии и имплантируемые кардиовертеры дефибрилляторы не входит в цели данного раздела руководства.

Кроме основных препаратов для лечения СНнФВ, применения имплантируемых кардиовертеров дефибрилляторов и сердечной ресинхронизирующей терапии, при наличии показаний к ним, в случае сохраняющихся симптомов и/или частых декомпенсации можно рассмотреть добавление к терапии дигоксина с целью уменьшения симптомов и снижения риска повторных госпитализации. Следует учитывать низкий класс показаний к применению дигоксина с этой целью (уровень 2В). При назначении дигоксина следует помнить, что надо использовать малые дозы (не более 0,25 мг в сутки) и у женщин, пожилых пациентов и пациентов с сниженной СКФ применять его с особой осторожностью (не более 0.125 мг в сутки) [10]. Следует также избегать назначения дигоксина при амилоидозе и гипертрофической кардиомиопатии с обструкцией выносящего тракта. Дигоксин также не рекомендован при гипертрофической кардиомиопатии при ФВ ЛЖ >50% [513].

В последние годы появился новый ЛП для лечения пациентов с ХСН — *верицигуат* [514]. В исследование VICTORIA [515] препарат снижал риск

комбинированной точки "сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу ХСН" у пациентов с клиническими проявлениями ХСН и ФВ ЛЖ <45%, недавно перенесших эпизод декомпенсации ХСН. В европейских рекомендациях по лечению ХСН [366] указано, что препарат рекомендован к рассмотрению (класс показаний 2b) у пациентов с СНнФВ II-IV по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), у которых наблюдалось ухудшение клинического течения СН, несмотря на лечение иАПФ (или АРНИ), ББ и АМКР с целью снижения риска сердечно-сосудистой смерти или госпитализаций по поводу СН. *Верицигуат* был зарегистрирован в России в марте 2023 г.

Более сложным является вопрос о рекомендациях по лечению больных с СНпФВ. Специальных исследований по лечению таких пациентов не проводилось. В то же время проведенные в последние годы субанализы ранее сделанных исследований по лечению пациентов с ХСН с ФВ ЛЖ >40%, а также мета-анализ исследований по использованию ББ при ХСН показали способность, по крайней мере иАПФ/БРА/АРНИ [384], ББ [516] и АМКР [385], снижать совокупную частоту риска смерти и повторных госпитализаций у пациентов с СНпФВ. Поэтому для лечения этой категории пациентов рекомендуется использовать принципы, фармакологической терапии, положительно зарекомендовавшие себя у больных с СНнФВ. Но если при СНнФВ применение этих препаратов является обязательным (если нет противопоказаний к их приему), то при СНпФВ решение о назначение групп ЛП остается на усмотрение лечащего врача [366, 509]. Также следует отметить, что в последнее время появились данные об эффективности применения иНГТ-2 у пациентов с СНпФВ.

При СНсФВ отсутствует разработанная оптимальная схема лечения, поэтому основное внимание уделяется лечению сопутствующих заболеваний и контролю ФР. Однако, в последнее время были опубликованы результаты исследований DELIVER и Emperor Preserved, которые показали, что препараты группы иНГТ-2 — дапаглифлозин и эмпаглифлозин, снижают риск комбинированной точки "сердечно-сосудистая смерть или госпитализация из-за ХСН" у пациентов с СНсФВ. Несмотря на то, что в современных российских [509] и европейских рекомендациях [366] нет указаний по использованию иНГТ-2 при СНсФВ (так как эти рекомендации были разработаны до публикации данных исследований), рекомендации Американской ассоциации сердца (AHA), Американской коллегии кардиологии (ACC) и Американской ассоциации сердечной недостаточности (HFSA) уже учитывают эти результаты и предлагают обсудить возможность применения иНГТ-2 у пациентов с СНсФВ (класс показаний 2a) [517].

Также субанализы исследований TOPCAT [385] и PARAGON позволяют предположить возможность использования антагонистов АМКР, АРНИ у пациентов с СНсФВ с целью снижения риска комбинированной точки "сердечно-сосудистая смерть или госпитализация из-за ХСН". В американских рекомендациях по ХСН [517] рекомендуется обратить внимание на возможность назначения этих ЛП при СНсФВ в особенности у пациентов с ФВ ЛЖ <60% и/или у пациентов с недавней декомпенсацией из-за ХСН (класс показаний IIb).

Вопрос применения ББ при СНсФВ является дискуссионным. Метаанализ данных о применении ББ при ХСН не показал их эффекта на прогноз в зависимости от ФВ ЛЖ [516]. Однако, следует учитывать, что включено было небольшое количество пациентов. В российских рекомендациях указано, что применение ББ с целью лечения СНсФВ возможно рассмотреть (класс показаний 2В), а в современных европейских [366] и американских [517] рекомендациях нет показаний к применению ББ при СНсФВ и эти ЛП могут быть назначены пациентам с СНсФВ в случае наличия других показаний к их приему.

Необходимо отдельно сказать о пациентах с "восстановленной" ФВ ЛЖ, которые исходно относились к группе СНнФВ, но в результате лечения, повысили ФВ ЛЖ до величин >40%. По имеющимся данным прогноз таких пациентов значительно улучшается, при условии продолжения терапии ХСН [366, 517].

Несмотря на положительные эффекты препаратов для лечения ХСН, необходимо учитывать их основные побочные эффекты. ИАПФ, АРНИ могут вызывать кашель, артериальную гипотонию и ангионевротический отек. ББ могут вызывать брадикардию, усиление симптомов ХСН при быстром нарастании дозы и утяжеление течения БА. АМКР могут вызывать гиперкалиемию, а иНГТ-2 могут приводить к генитоуринарным инфекциям и артериальной гипотонии. Также при назначение этих ЛП необходимо учитывать наличие ряда коморбидных состояний, что делает важным обсуждение вопроса о лечении пациентов с ХСН в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний.

Наиболее частые варианты коморбидности у больных с ХСН. О частоте сопутствующих заболеваний при ХСН мы можем судить по результатам эпидемиологических исследований и данных медицинских регистров. При этом особое внимание стоит уделить критериям постановки диагнозов, принципам скрининга и диагностики заболеваний, которые могут отличаться в разных странах. В связи с тем, что критерии постановки диагнозов, принципы скрининга и диагностики могут отличаться

в разных странах, из имеющейся информации медицинских регистров и эпидемиологических исследований важно учитывать прежде всего данные стран Содружества Независимых Глсударств для более полной оценки ситуации.

Так, по данным регистра Clarify отмечалась выраженная разница доли пациентов с ХСН среди пациентов с ИБС (от 5 до 77%) [518], при этом отмечалась более высокая доля случаев ХСН в России, что, по всей видимости, связано как с особенностями постановки диагноза, включая наличие определенной доли случаев гипердиагностики ХСН, так и с более высокой частотой наличия ФР и недостаточной эффективностью лечения ИБС [519]. В крупном эпидемиологическом исследовании ЭПОХА ХСН доля случаев ХСН в Российской популяции составила 8,2%, при этом 98,7% пациентов с ХСН имели АГ, 63% — ИБС, 16% — ИМ в анамнезе, 10,6% — МИ в анамнезе, 16,6% — СД и 3,1% — пороки сердца [507]. В дополнительном анализе исследования ЭПОХА ХСН была уточнена распространенность ФП в российский популяции. По данным этого исследования распространенность ФП составила 2,1% в популяции и 12,3% среди пациентов с ХСН [520].

По данным регистра РЕКВАЗА частота диагноза ХСН среди пациентов обратившихся в поликлиники Рязанской области с наличием как минимум одного из 4-х диагнозов (АГ, ИБС, ХСН, ФП) составила 73,9% [34] при этом большинство этих пациентов имели сочетание двух и более ССЗ. Анализ пациентов с диагнозом ФП, имевших и не имевших ХСН, также показал высокую частоту наличия сопутствующих заболеваний у пациентов с ХСН [448]. Российское многоцентровое наблюдательное исследование изучившие частоту дефицита железа у пациентов с ХСН (97% из них это госпитализированные пациенты) показало, что у 83,1% пациентов с ХСН имел место дефицит железа [520]. Регистр ОРАКУЛ, включавший пациентов, госпитализированных с синдромом острой декомпенсации СН показал, что 77% включенных пациентов имели ИБС, 55% — АГ, 16% — ХОБЛ, 23% — ХБП, 24% — СД [521].

ХСН и ишемическая болезнь сердца — наиболее частое сочетание. При определении тактики ведения пациентов с СНнФВ и ИБС обязательным в лечение является применение четырехкомпонентной терапии для лечения СНнФВ, а в случае СНпФВ подобное лечение также следует рассмотреть у данных пациентов. Кроме этого, в лечении пациентов с сочетанием ИБС и ХСН важными вопросами являются назначение антиангиальной терапии, решение вопроса о необходимости проведения реваскуляризации миокарда и назначение гиполипидемической терапии.

При выборе антиангинальной терапии, следует помнить, что применение таких препаратов, как верапамил и дилтиазем *у пациентов с СНнФВ, противопоказано* из-за их негативного влияния на сократительную функцию сердца. Следует учитывать, что совместное применение аспирина и иАПФ может снижать эффективность последних, но несмотря на это их совместное применение при ХСН и ИБС возможно [522], если есть показания к назначению обоих ЛП.

Говоря о реваскуляризации миокарда, следует отметить, что ее проведение целесообразно при клинически значимой стенокардии, несмотря на проводимое лечение, и также у пациентов с СНнФВ с трехсосудистым поражением коронарных артерий следует рассмотреть вопрос о проведении КШ с целью улучшения отдаленного прогноза (класс показаний IIa в российских рекомендациях при ХСН) [509]. По данным 10-летного наблюдения в исследовании STICH [523] было показано, что КШ снижает риск смерти у таких пациентов. Проведение КШ также следует рассмотреть у остальных пациентов с ХСН, руководствуясь общими показаниями к КШ.

ХСН и артериальная гипертония. АГ является наиболее распространенным сопутствующим заболеванием при ХСН. Лечение пациентов с ХСН и АГ направлено на достижение оптимального контроля АД и улучшение функции сердца. В случае пациентов с СНнФВ основными препаратами для снижения АД будут 4 основных класса для лечения СНнФВ и в случае сохраняющегося повышения АД можно рассмотреть добавление к терапии амлодипина. Подобную тактику целесообразно также рассмотреть у пациентов с СНпФВ. У пациентов с СНсФВ лечение АГ должно проводиться по общим принципам лечения АГ, но при этом целесообразно рассмотреть назначение БРА или иАПФ или АРНИ.

В лечении пациентов с сочетанием ХСН и ФП важным является профилактика тромбоэмболических осложнений, решение вопроса о том будут ли осуществляться тактика контроля ритма или контроля ЧСС, а также оптимизация лечения ХСН. Важно помнить, что все препараты для лечения СНнФВ у таких пациентов снижают риск рецидива ФП [459]. Профилактика тромбоэмболических осложнений у таких пациентов проводится по общим принципам для пациентов с ФП [509].

Вопрос о выборе тактики ведения пациентов с сочетанием ФП и ХСН не является однозначным. Так большинство РКИ не показало улучшения прогноза при тактике контроля ритма, по сравнению с тактикой контроля ЧСС у пациентов на фоне приема антикоагулянтов как в целом у пациентов с ФП (AFFIRM [524], RACE [525, 526]), так и у пациентов с СНнФВ [527]. Исключением является исследование EAST-AFNET 4 (28% пациентов имели ХСН), в котором было показано снижение рис-

ка событий первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ишемический или геморрагический МИ, госпитализация из-за ухудшения ХСН или ОКС) при применении у пациентов с анамнезом давности возникновения ФП ⩽1 года тактики контроля ритма в сравнении с обычным ведением (у большинства пациентов это контроль ЧСС) [528]. Следует отметить умеренный эффект контроля ритма (число людей которых надо пролечить для предотвращения одного события, составило 91 человек), и то, что группе контроля ритма было более тщательное наблюдение за пациентами.

Следует учитывать, что антиаритмические препараты (при СНнФВ — амиодарон), могут оказать негативный эффект на прогноз у пациентов с выраженной ХСН [529]. При этом данные по применению аблации при ФП на фоне ХСН показали хорошие результаты как у пациентов с СНнФВ, так и у пациентов с СНсФВ [530-533], причем как в сравнении с медикаментозным удержанием ритма сердца, так и в сравнении с тактикой контроля ЧСС. Следует учитывать относительно небольшое число включенных пациентов и методологические недостатки проведенного РКИ у пациентов с СНнФВ в исследовании CASTLE AF [534], а также то, что основные данные по пациентам с СНсФВ были получены из субанализа результатов нейтрального исследования CABANA [531].

В настоящее время проведение аблации ФП, как метода удержания синусового ритма у пациентов с сочетанием ФП или ХСН, рекомендовано к рассмотрению российскими [509], американскими [517] и европейскими [366] рекомендациями. Проведение аблации при ФП целесообразно рассмотреть у пациентов, у которых вероятнее всего снижение ФВ ЛЖ и/или ухудшение клинического состояния связаны с тахисистолической формой ФП и при этом есть высокая вероятность успеха аблации и удержания синусового ритма, а также у стабильных пациентов без старческой астении с ХСН, имеющих ФП с наличием симптомов или высокой ЧСС на фоне ритм-урежающей терапии, имеющих как низкую так и сохраненную ФВ ЛЖ. Важно учитывать, что критерии для проведения аблации несколько отличаются в различных рекомендациях.

Для контроля ЧСС при ФП и СНнФВ следует использовать ББ, разрешённые при СНнФВ, а при необходимости — дополнительно назначать дигоксин. В случае пациентов с СНсФВ также возможно рассмотрение вопроса о назначении верапамила (противопоказан при СНнФВ). При назначении дигоксина необходимо помнить, о том, что следует использовать малые дозы и соблюдать меры предосторожности, описанные в разделе "Основы лечения ХСН" [512]. При неэффективности медикаментозного контроля ЧСС и невозможности контроля ритма следует рассмотреть вопрос об имплантации электрокардиостимулятора или прибора для проведения сердечной ресинхронизирующей терапии и аблации атриовентрикулярного узла [366, 509].

ХСН и некардиальная патология. ХСН может сочетаться с большим числом хронических некардиальных заболеваний и в данном подразделе акцент сделан на основных состояниях: СД, ХОБЛ, БА, дефицит железа и ХБП.

ХСН и сахарный диабет является одной из важных некардиальных коморбидных патологий при ХСН. У пациентов с ХСН и СД кроме лечения самой ХСН важно достичь оптимального гликемического контроля и предотвратить развитие осложнений. Лечение включает регуляцию уровня глюкозы в крови и мониторирование данного показателя. Основной особенностью в ведение пациентов с ХСН (независимо от типа СД) является целесообразность использования иНГТ-2 у таких пациентов, при этом необходимо избегать назначения ингибитора дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) саксаглиптина и тиазолидиндионов [509].

ХСН и хроническая обструктивная болезнь легких требует особого внимания при выборе лекарственной терапии. ББ потенциально могут ухудшать бронхиальную обструкцию, но их назначение не противопоказано при сочетании ХОБЛ и ХСН [509]. Предпочтение следует отдавать кардиоселективным препаратам (бисопролол, метопролола сукцинат и небиволол).

ХСН и бронхиальная астма. При таком сочетании необходимо тщательно подбирать ЛП, чтобы предотвратить появление и нарастание бронхиальной обструкции и обеспечить эффективный контроль за тяжестью течения ХСН. ББ, широко применяемые в лечении ХСН, могут вызывать сужение бронхов и усиление симптомов БА. В российских рекомендациях по ХСН указано, что ББ противопоказаны при БА [509], в то же время в европейских рекомендациях такого противопоказания нет [366].

В руководстве Global INitiative for Asthma (GINA)[24] подчеркивается, что БА не является абсолютным противопоказанием для применения кардиоселективных ББ (таких как *бисопролол, метопролола сукцинат или небиволол), при условии учета относительных рисков и преимуществ. В клинической практике* рекомендуется начинать лечение с низких доз кардиоселективных ББ с тщательным наблюдением за признаками обструкции дыхательных путей (такими как хрипы, одышка с удлинением выдоха). БА не указана в российских инструкциях к оригинальному препарату "метопролола сукцинат", как противопоказание для его назначения.

[24] 2023 GINA Main Report — Global Initiative for Asthma — GINA. https://ginasthma.org/gina-reports/.

Таблица 12

Назначение препаратов для лечения ХСН в зависимости от СКФ (модифицировано из [542])

Группа препаратов	Применение при разной СКФ согласно критериям включения в РКИ у больных с ХСН				Может быть острое снижение СКФ	Положительное влияние на СКФ в РКИ у больных с ХСН
	ESRD	15-30	30-60	>60		
иАПФ/АРА	*				Да	Нет**
Бета-блокаторы					Нет***	Нет
АМКР					Да	Нет
АРНИ					Да	Да (0,5 мл/мин/1,73 м^2 в год)
иНГЛТ-2		****			Да	Да (1-2 мл/мин/1,73 м^2 в год)
Верицигуат					Нет	Нет

Примечание: темно-зеленый — веские доказательства (strong evidence), светло-зеленый — умеренные доказательства (moderate evidence), красный — не рекомендуется (not advised), серый — см комментарий, белый — нет данных, ESRD — терминальная стадия почечной недостаточности (англ. end stage renal disease). * — умеренные доказательства применения иАПФ/АРА при диализе и слабые доказательства если нет диализа, ** — есть данные по положительному (примерно 1-2 мл/мин/1,73 м^2) эффекту иАПФ/АРА на СКФ в исследованиях посвященных хронической болезни почек; *** — хотя в целом бета-адреноблокаторы не вызывают острого снижения СКФ в метаанализе CAPRICORN и COPERNICUS (сравнение карведилола с плацебо) отмечалось больший процент пациентов с транзиторным повышением креатинина на фоне карведилола (4,6% против 1,8% в группе плацебо) без увеличения риска гиперкалиемии или наступления ESRD. **** — для эмпаглифлозина при ХСН есть веские доказательства при СКФ >20 мл/мин/1,73 м^2 и для дапаглифлозина при СКФ >30 мл/мин/1,73 м^2. АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2, РКИ — рандомизированное контролируемое клиническое исследование, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХСН — хроническая сердечная недостаточность. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

При этом в инструкции указано, что применение препарата при БА и ХОБЛ требует осторожности.

Одним из дополнительных аспектов ведения пациентов с ХСН является выявление и коррекция дефицита железа. Дефицит железа является распространенным состоянием при ХСН и может быть ассоциирован со снижением физической активности, ухудшением симптомов и прогноза у пациентов. Критерием дефицита железа при ХСН являются: концентрация в крови ферритина <100 мкг/л или насыщение трансферрина <20% при концентрации ферритина 100-299 мкг/л.

При СНнФВ рекомендуется проводить коррекцию дефицита железа внутривенными препаратом железа — "Железа карбоксимальтозат" [509, 535], так как эффективность пероральных форм препаратов железа не подтверждена результатами исследования IRON OUT [536]. Применение железа карбоксимальтозата у стабильных пациентов с ХСН с ФВ ЛЖ ⩽45% (в том числе не имеющих анемии) приводило к улучшению функционального класса, увеличению переносимости физических нагрузок и улучшению КЖ [537-539]. Также в РКИ AFFIRM-AHF применение железа карбоксимальтозата приводило к снижению риска повторных госпитализации из-за ХСН у пациентов с декомпенсацией ХСН и ФВ ЛЖ ⩽45% [540].

В российских рекомендациях 2020 г. применение внутривенного введения железа карбоксимальтозата рекомендуется пациентам с клиническими проявлениями СНнФВ и при дефиците железа с целью улучшения симптомов ХСН и улучшения КЖ (уровень показаний IIa) [509]. В европейских рекомендациях 2021 г., вышедших после публикации AFFIRM-AHF, также дана рекомендация по применению железа карбоксимальтозата у пациентов, имеющих симптомную ХСН с ФВ ЛЖ <50% и/или указание на недавнюю госпитализацию по причине ХСН, с целью снижения риска повторных госпитализаций (класс показаний IIa) [366]. В настоящее время есть разработанные схемы применения железа карбоксимальтозата у пациентов с СНнФВ и СНпФВ [541]. У пациентов с СНсФВ нет разработанной схемы коррекции дефицита железа и проводить коррекцию следует по общим принципам лечения дефицита железа.

ХСН и хроническая болезнь почек является серьезным проблемным состоянием, которое может привести к прогрессированию обоих заболеваний и ухудшению прогноза пациента. Лечение пациентов с ХСН и ХБП должно быть комплексным и направлено на снижение нагрузки на сердце и почки.

При оценке функции почек у пациентов с ХСН важным показателем является СКФ. При назначении препаратов для лечения ХСН важно учитывать как исходную СКФ, так и ее динамику на фоне назначенной медикаментозной терапии. В таблице 12 указаны данные о возможности применения основных групп ЛП для лечения ХСН в зависимости от СКФ.

Из таблицы 12 следует, что ББ (разрешенные к использованию при СНнФВ) допустимо использовать при любых значениях СКФ, при этом их назначение не должно влиять на динамику СКФ ни сразу после назначения, ни в дальнейшем. В российских инструкциях к применению карведилола,

Таблица 13

Критерии снижения дозы и отмены иАПФ/БРА, АРНИ, АМКР и иНГЛТ-2 (сформировано на основе [366, 509]*)

Препарат	Критерии коррекции дозы	Критерий отмены препарата
иАПФ/БРА	После начала терапии допустимо увеличение уровня креатинина на 50% выше исходных значений, или до 266 мкмоль/л (3,0 мг/дЛ) или снижение СКФ до 25 мл/мин/1,73 м^2. Также допустимо увеличение концентрации калия ⩽5,5 ммоль/л. Если после начала терапии иАПФ/БРА наблюдается чрезмерное увеличение концентрации мочевины, креатинина и калия крови, то необходимо рассмотреть отмену препаратов, обладающих нефротоксическим эффектом, и/или повышающих уровень калия, а также при отсутствии признаков застоя уменьшить дозу диуретиков. Если снижение СКФ и/или повышение калия выше указанных значений сохраняется, несмотря на проведенные меры, доза иАПФ/БРА должна быть уменьшена в два раза и контроль параметров должен быть проведен через 1-2 недели. При сохраняющихся изменениях необходима консультация специалиста-кардиолога.	При увеличении концентрации калия >5,5 ммоль/л, креатинина более чем на 100% или до уровня> 310 мкмоль/л (3,5 мг/дЛ) или при снижении СКФ <20 мл/мин/1,73 м^2, следует прекратить прием иАПФ/БРА и обратиться за консультацией к специалистам (кардиолог, нефролог).
АРНИ	После начала терапии допустимо снижение СКФ до 30 и повышения калия до 5,5 ммоль/л. Если после начала терапии АРНИ наблюдается чрезмерное увеличение концентрации мочевины, креатинина и калия крови — необходимо рассмотреть отмену препаратов, обладающих нефротоксическим эффектом и/или повышающих уровень калия, а также в случае отсутствия признаков застоя уменьшить дозу диуретиков. Если снижение СКФ и повышение уровня калия выше указанных значений сохраняется, несмотря на проведенные меры, доза АРНИ должна быть уменьшена в два раза и контроль параметров должен быть проведен через 1-2 недели. При сохраняющихся симптомах необходима консультация специалиста.	Если уровень калия в крови превышает 5,5 ммоль/л или СКФ снизилась <30 мл/мин/1,73 м^2, то прием АРНИ должен быть прекращен и проведена консультация специалиста.
АМКР	Если при применении стартовых доз АМКР происходит увеличение концентрации калия >5,5 ммоль/л или креатинина до 221 мкмоль/л (2,5 мг/дЛ) и выше или снижения СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2 необходимо уменьшить дозу препарата в два раза и тщательно мониторировать уровень калия и креатинина крови.	При увеличении концентрации калия в крови >6,0 ммоль/л или креатинина >310 мкмоль/л (3,5 мг/дЛ) или имеется снижение СКФ <20 мл/мин/1,73 м^2, то необходимо немедленно прекратить лечение и обратиться за консультацией к специалистам (кардиолог, нефролог).
иНГЛТ-2	В рекомендациях не дается четких критериев по действиям в случае повышения креатинина и снижения СКФ у пациентов на фоне иНГЛТ-2 и указано, что важно контролировать уровень СКФ. Если после начала терапии иНГЛТ-2 наблюдается чрезмерное увеличение концентрации мочевины, креатинина и калия крови, то необходимо отменить все препараты, обладающие нефротоксическим эффектом, и при отсутствии признаков застоя уменьшить дозу диуретиков.	

Примечание: * — есть небольшие отличия тактики в российских и европейских рекомендациях, а также необходимо учитывать инструкцию к конкретному препарату. АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

бисопролола и метопролола сукцината почечная недостаточность не является противопоказанием к назначению, но указано, что при выраженной почечной недостаточности эти препараты должны назначаться с осторожностью. В инструкции к небивололу указано, что препарат противопоказан при клиренсе креатинина <20 мл/мин/1,73 м^2.

У пациентов с проведением диализа следует учитывать, что карведилол не выводится при диализе, а бисопролол и небиволол выводятся в ограниченной степени, в то время как более водорастворимый метопролол выводится при диализе, что может потребовать коррекции дозы у пациентов с проведением диализа [542, 543].

Говоря о иАПФ/БРА следует отметить, что, несмотря на возможное транзиторное снижение СКФ в начале лечения, данные препараты можно использовать у пациентов с любыми значениями СКФ, но с оговоркой о слабой доказательной базе по их использованию у пациентов с ХСН и СКФ <15 мл/мин/1,73 м^2. При принятии решения об их назначении у пациентов с ХБП следует учитывать способ выведения конкретного препарата, рекомендации по коррекции дозы в случае наличия

ХБП и проверять наличие противопоказаний и показаний в инструкции к ЛП. Также важно оценивать СКФ в динамике и контролировать уровень калия.

Доказательная база АМКР имеется для значений СКФ ⩾30 мл/мин/1,73 м^2 (таблица 12). И спиронолактон, и эплеренон могут вызвать транзиторное снижение СКФ и не оказывают долгосрочного положительного эффекта на СКФ. Новый препарат группы АМКР — финеренон показал положительный эффект на СКФ у пациентов с СД и ассоциированным с ним поражением почек. Роль финеренона в лечении ХСН в настоящее время изучается в продолжающихся РКИ.

Так как в основные РКИ, изучавшие АРНИ при ХСН (PARADIGM HF и PARAGON HF), включались пациенты с СКФ ⩾30 мл/мин/1,73 м^2, применение сакубитрил-валсартана следует осуществлять в первую очередь у пациентов с СКФ ⩾30 мл/мин/1,73 м^2 (см. таблицу 1). В российской инструкции указано, что назначение препарата может быть рассмотрено у пациентов с СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2 с дополнением о том, что в таком случае начальная доза должна быть 50 мг два раза в день.

Говоря об использовании иНГТ-2 при ХСН следует отметить, что в исследовании DAPA HF с дапаглифлозином нижней границей СКФ была <30 мл/мин/1,73 м^2, а в исследовании Emperor Reduced <20 мл/мин/1,73 м^2. Дапаглифлозин и эмпаглифлозин также изучались у пациентов с ХБП, причем в исследовании с дапаглифлозином при ХБП использовался критерий <25 мл/мин/1,73 м^2. В российской инструкции к дапаглифлозину (обновление от 01.10.2021) указано, что препарат допускается использовать при исходной СКФ ⩾25 мл/мин/1,73 м^2. В последнем обновлении российской инструкции к эмпаглифлозину (21.06.2022) указано, что в случае лечения ХСН допускается использование препарата при СКФ не <20 мл/мин/1,73 м^2.

Таким образом, при назначении фармакотерапии пациентам с сочетанием ХСН и ХБП *важно учитывать границу СКФ для каждого конкретного препарата* и помнить, что возможны различия указанного уровня СКФ в инструкции и КР. Важно рассмотреть последнюю версию инструкции. В РФ последние версии инструкции размещаются на сайте государственного регистра ЛС — https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx.

Необходимо также принимать во внимание, что начало приема иАПФ, БРА, иНГТ-2 требует контроля уровня калия, креатинина и СКФ, так как в начале приема этих ЛП может отмечаться временное снижение СКФ и повышение уровня калия. При этом не всегда подобные изменения требуют коррекции дозы или отмены препаратов (таблица 13).

ХСН и кардиомиопатии. К особой группе пациентов с ХСН относятся различные кардиомиопатии, как наследственные, так и приобретенные. Лечение ХСН в группе пациентов с дилатационной кардиомиопатией не отличается от лечения пациентов с ишемической кардиомиопатией. К отдельной группе, требующей пристального внимания, стоит отнести пациентов с выявленной гипертрофией миокарда. Поскольку утолщение межжелудочковой перегородки может свидетельствовать о ряде заболеваний, требующих специфического лечения (амилоидоз и болезнь Фабри).

Амилоидоз сердца характеризуется накоплением амилоидных фибрилл в интерстициальном пространстве между кардиомиоцитами, что ускоряет повреждение клеток и нарушает их эластичность. Прогрессирующий амилоидоз сердца физиологически характеризуется как рестриктивная кардиомиопатия. Номенклатура системного амилоидоза включает букву "А" для обозначения амилоида, за которой следует аббревиатура белка, который неправильно сворачивается. Подавляющее большинство встречающихся случаев амилоидной кардиомипатии вызвано неправильным сворачиванием одного из двух белков: 1) легкая цепь моноклонального иммуноглобулина, образующаяся при заболеваниях плазматических клеток костного мозга; 2) транстиретин (TTR), также известный как предальбумин, транспортный белок тироксина и ретинола (витамин А), вырабатываемый печенью (органом, главным образом ответственным за выработку циркулирующего TTR), сосудистой оболочкой и пигментированным эпителием сетчатки. Редкие причины кардиоамилоидоза включают амилоидоз сывороточного амилоида А (АА), наследственный аполипопротеин А-1 и аполипопротеин А-4-амилоидоз.

При подозрении на амилоидоз [544] (симметричная гипертрофия миокарда, снижение вольтажа QRS при регистрации ЭКГ, выявление диастолической дисфункции 2 типа, повышение уровня тропонина, значительное повышение уровня NT-proBNP) рекомендовано проведение МРТ сердца с контрастированием [545, 546]. При выявлении диффузного субэндокардиального или трансмурального отсроченного накопления гадолиния следует провести дифференциальную диагностику между видами амилодидоза.

Первым этапом рекомендовано проведение иммуногистохимического исследования для выявления повышенной экскреции легких цепей иммуноглобулинов. При положительном ответе — биопсия и выявление белка-амилоида в любой ткани или органе, подтвержденное гистологическим исследованием (окрашивание "конго-красным"). В случае отрицательного результата иммуногистохимии, рекомендовано проведение сцинтиграфии миокарда с соедине-

ниями на основе технеция (пирофосфат (Tc-PYP)) для подтверждения диагноза транстиретинового амилоидоза [547]. Неправильное сворачивание и агрегация TTR, по-видимому, усиливаются со старением (за счет еще не полностью охарактеризованных механизмов).

Результаты серии аутопсий пациентов старше 80 лет показывают, что в 25% случаев имеются отложения амилоида TTR (но не у всех в такой степени, которая проявляется клинически) [548]. Неправильное скручивание и агрегация TTR в ATTR-CM происходит в контексте генетически нормального белка (дикого типа), ранее называемого "старческим" ATTRR-CM и теперь более точно охарактеризованная как транстиретиновая амилоидная кардиомиопатия дикого типа (ATTRwt-CM). Напротив, ATTR, вызванный патогенными вариантами, делающими TTR склонным к неправильному скручиванию, ранее назывался "семейным" ATTR-CM, а теперь более точно определяется как вариант транстиретиновой амилоидной кардиомиопатии (ATTRv-CM). В настоящее время существуют различные схемы лечения заболевания, которые нашли отражение в консенсусе американского общества кардиологов [544].

Поражение сердца при болезни Фабри относят к числу распространенных и прогностически неблагоприятных проявлений [549]. Наиболее характерными признаками болезни Фабри являются гипертрофия миокарда, наличие диастолической дисфункции, нарушений ритма и проводимости сердца. Утолщение стенок сердца нельзя объяснить только отложением гликосфинголипидов в миоцитах и проводящей ткани, так как их доля составляет менее 3% от общей массы миокарда. Соответственно, более важное значение имеют гипертрофия миоцитов и фиброз.

Причиной возникновения болезни Фабри являются мутации гена *GLA*, кодирующего фермент α-галактозидазу А, соответственно для диагностики болезни Фабри необходимо определение активности α-галактозидазы в пятнах крови. Для всех пациентов со сниженной активностью фермента и для лиц женского пола при клиническом подозрении на болезнь Фабри и при наличии родственников с болезнью Фабри в родословной: выявление мутаций в гене *GLA*[25]. Рекомендовано проведение ферментно замещающей терапии всем пациентам мужского пола после верификации диагноза лабораторными методами. Данная терапия способствует снижению массы сердца и уменьшению накопления Gb3 в почках, тогда как влияние на поражение нервной системы установлено в меньшей степени [550, 551].

Таким образом, коморбидность у больных с ХСН является распространенным явлением и требует комплексного подхода к лечению. Оптимальная тактика лечения ССЗ, таких как ИБС, АГ и ФП, а также учет наличия хронической некардиальной коморбидности, играют важную роль в улучшении прогноза у пациентов с ХСН. Учет общих должных положений по ведению больных с ХСН, наряду с принятием во внимание индивидуальных особенностей каждого из них, а также регулярное наблюдение врача помогут достичь наилучших результатов и повысить КЖ у данной категории мультиморбидных пациентов.

В целом правильнее говорить о комплексном лечении пациента с мультиморбидностью, в состав которой входит ХСН, а не только о лечении ХСН с учетом коморбидной патологии. Необходимо подчеркнуть, что тяжесть клинического состояния одного и того же мультиморбидного пациента с ХСН в различные периоды времени может быть преимущественно обусловлена различными заболеваниями и сочетаниями заболеваний, входящими в структуру индивидуального профиля мультиморбидности, тяжестью и стабильностью/нестабильностью их клинического течения, что в значительной степени обусловливает наличие компенсации либо декомпенсации СН.

---

[25] Клинические рекомендации. Болезнь Фабри. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/318_1?ysclid=li7ei3avyw37413564.

ГЛАВА 2
Хронические болезни органов дыхания, нарушения дыхания во сне и коморбидность

2.1. Хроническая обструктивная болезнь легких и коморбидность

ХОБЛ — гетерогенное состояние, характеризуемое хроническими респираторными симптомами (одышка, кашель, отхождение мокроты) и обострениями из-за поражения дыхательных путей (бронхит, бронхиолит) и/или альвеол (эмфизема), которые вызывают персистирующее, часто прогрессирующее ограничение воздушного потока[26]. Обострения и коморбидные состояния являются неотъемлемой частью болезни и вносят значительный вклад в клиническую картину[27].

ХОБЛ развивается в результате взаимодействия генов и факторов окружающей среды, приводящего к повреждению легких и/или нормальных процессов их развития/старения. Основными ФР ХОБЛ являются курение табака, других веществ, содержащих никотин, марихуаны, вдыхание токсичных частиц и газов, загрязняющих воздух окружающей среды, в том числе в быту и на производстве. К ФР развития ХОБЛ также относят пренатальное курение матери, низкий вес при рождении, хронический бронхит, БА и бронхиальную гиперреактивность, частые респираторные инфекции, особенно в детстве, туберкулез. Генетическим ФР ХОБЛ являются мутации в гене *SERPINA1*, приводящие к дефициту α1-антитрипсина, но он встречается редко; вклад других генетических факторов требует дальнейшего изучения[28] [552, 553]. Принципиально важно то, что ХОБЛ является заболеванием, развитие которого можно предотвратить путем влияния на модифицируемые ФР, многие из которых связаны с развитием и других заболеваний, например, ИБС, АГ, рака.

Распространенность ХОБЛ в мире составляет 10,3% (95% ДИ 8,2%; 12,8%)[29] [553]. Есть обоснованные предположения, что рост распространенности курения в ряде стран, включая применение таких средств доставки никотина и других потенциально опасных веществ, как вейпы, айкосы и т.д., будет увеличивать распространенность ХОБЛ и ассоциированных с ней заболеваний.

В РФ по данным популяционного исследования GARD распространенность ХОБЛ составляет 15,3% (2014 г.) [555]; исследование RESPECT, проведенное в северо-западной части РФ, показало меньшую распространенность заболевания — 6,8%: среди мужчин — 13,2%, среди женщин — 3,8% (2016 г.) [556]. Распространенность ХОБЛ отличается в разных странах, отдельных их регионах и зависит как от распространенности ФР, так и точности ее диагностики, использования спирометрии с бронходилатационным тестом, и требует дальнейшего уточнения. Помимо высокой распространенности ХОБЛ среди возрастных групп старше 40 лет, заболевание является одной из лидирующих причин смерти в странах с высоким и средним уровнем дохода по данным ВОЗ[30]. При этом существенная часть пациентов с ХОБЛ умирает от ССЗ и онкологических заболеваний, также являющихся лидерами в списке 10 основных причин смерти в мире.

В РФ экономический ущерб от ХОБЛ составляет 0,2-0,3% внутреннего валового продукта. В структуре экономического ущерба превалируют потери вследствие снижения производительности труда, обусловленные преждевременной смертью (86%) [557].

2.1.1. Наиболее частые варианты коморбидности при хронической обструктивной болезни легких

ХОБЛ ассоциирована с многими заболеваниями: атеросклерозом, ИБС, ХСН, нарушениями ритма сердца (включая ФП), ТЭЛА, СД, остеопорозом, анемией, депрессией и другими, а также с риском ССО. Сочетание ХОБЛ с другими ХНИЗ ухудшает прогноз больного. У пациентов с ХОБЛ часто встречается мультиморбидность, усугубляющая риск неблагоприятных исходов. Взаимосвязь ХОБЛ и других ХНИЗ обусловлена наличием системного воспаления, выраженность которого усиливается при обострениях, сохранении воздействия ФР. Системное воспаление, проявляющееся увеличением уровня фибриногена, С-реактивного белка, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α, изменениями уровней других маркеров, а также оксидативный стресс, характерный для ХОБЛ, приводят к ремоделированию сосудов, активации прокоагулянтных и других факторов [558-564]. Прогностическим биомаркером, связанным с риском обострения и смерти у больного ХОБЛ, является фибриноген [565-567].

Сопутствующие заболевания у больного ХОБЛ и их плохой контроль могут быть ассоциированы

[26] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2024 Report. https://goldcopd.org/2024-gold-report/.

[27] Там же.

[28] Там же; Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации. Минздрав России. 2021.

[29] GOLD Report 2024.

[30] WHO. The top 10 causes of death. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death.

с риском обострений ХОБЛ, а также имитировать обострение. Кроме того, при обострении ХОБЛ могут развиваться ССО (ИМ, МИ, СН), нарушения ритма сердца, ТЭЛА, ухудшение течения СД, другие заболевания и их осложнения. Это требует своевременной и точной дифференциальной диагностики для оказания адекватной медицинской помощи, благоприятного исхода острых событий. Отдельно выделяют заболевания, способные ухудшать течение ХОБЛ, приводить к обострениям, например, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ), патологии носоглотки, нарушения дыхания во сне.

Сосуществование у больного ХОБЛ ССЗ и других заболеваний обусловливает критически важную необходимость разработки стратегии регулярных скрининговых обследований с целью своевременной диагностики коморбидности у больных ХОБЛ.

ХОБЛ и дислипидемия. Данных о распространенности гиперлипидемий, дислипидемий у больных ХОБЛ относительно немного. Имеющиеся свидетельствуют, что гиперлипидемии встречаются у 40-60% и более пациентов с ХОБЛ [568, 569], а назначение гиполипидемических препаратов может быть относительно редким, несмотря на наличие показаний [570]. Результаты ретроспективного исследования выявили более низкую частоту пневмоний и летальных исходов у пациентов с ХОБЛ и гиперлипидемией при сравнении с пациентами с изолированным течением ХОБЛ [571]. Была установлена связь гиперлипидемии при ХОБЛ с более низким внутригрудным объемом газа и более высоким объемом форсированного выдоха за 1 секунду ($ОФВ_1$) [569]. Следует также отметить, что гиперлипидемия положительно коррелирует с ИМТ [572].

При этом применение статинов, основанное на показаниях к их назначению, приносит дополнительную пользу пациентам с ХОБЛ за счет снижения риска обострений, снижения уровня С-реактивного белка и давления в легочной артерии (флувастатин и аторвастатин более эффективны в снижении С-реактивного белка и ЛГ у больных ХОБЛ), улучшения функции внешнего дыхания (ФВД), уменьшения риска обострения ХОБЛ (на 16-28%) и смерти от всех причин, в том числе от ССЗ [569, 573-575]. Это связывают с плейотропными противовоспалительным и антиоксидативным эффектами данной группы препаратов, улучшением функции эндотелия [576-580].

Рекомендуется у каждого пациента с ХОБЛ оценивать наличие показаний к применению гиполипидемических препаратов и контролировать их использование в соответствии с актуальными рекомендациями по нозологии.

ХОБЛ, ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда. Распространенность ИБС у пациентов с ХОБЛ варьирует от 20% до 60% и более и превышает таковую в общей популяции [581-586]. Это можно объяснить не только общностью ФР данных заболеваний, например, курения. Формирующееся при ХОБЛ системное воспаление способствует развитию и прогрессированию атеросклероза, который приводит к возникновению ИБС [587]. Установлено, что уровень С-реактивного белка >5 мг/л связан с гемодинамически значимым стенозом коронарных артерий.

По некоторым данным частота ИБС у мужчин с ХОБЛ выше, чем у женщин [588]. Пациенты с ХОБЛ являются группой риска стенокардии и ИМ, наличия высокого уровня коронарного кальция [584, 585, 589]. Тем не менее, наличие ИБС не коррелирует с тяжестью ХОБЛ, что, по-видимому, указывает на роль ХОБЛ как пускового фактора развития ИБС [586]. Риск ИМ особенно высок в группах пациентов молодого возраста — от 35 лет и старше.

В одном из исследований в этой возрастной группе риск ИМ был в 10,34 раза выше (95% ДИ 3,28-32,60; p<0,001), а у лиц старше 75 лет — в 1,34 раза выше (95% ДИ 1,03-1,73; p<0,001) по сравнению с больными без ХОБЛ [589]. При наличии сопутствующей ХОБЛ осложнения ИМ наблюдаются чаще, в 44,6% случаев, а при тяжелой ХОБЛ — в 71,3% случаев. У пациентов без заболеваний легких данный показатель равен 28,6% [590]. Анализ электрокардиограмм у пациентов с ХОБЛ позволил обнаружить признаки перенесенного ИМ у 27,6% обследованных, однако только в трети случаев в диагнозе этих пациентов фигурировал постинфарктный кардиосклероз [591]. Известно, что наличие ИБС увеличивает длительность обострений ХОБЛ [592]. У пациентов с ХОБЛ проявлением хронической ИБС может быть безболевая ишемия миокарда [593, 594], которая должна быть своевременно диагностирована из-за высокого риска ССО и летального исхода. При наличии у больного ХОБЛ и ИБС, и АГ усиливается выраженность симптомов ХОБЛ, более выраженно снижается переносимость физических нагрузок, наблюдаются гипоксемия, процессы ремоделирования миокарда, диастолическая дисфункция обоих желудочков, что приводит к увеличению риска летального исхода [564].

Рекомендуется у каждого пациента с ХОБЛ оценивать ССР, а при повышенном риске — проводить диагностический поиск/исключение ИБС. Медикаментозная и немедикаментозная профилактика ИБС у больного ХОБЛ, как и лечение и профилактика ХОБЛ при наличии ИБС, проводятся в соответствии с КР по каждой нозологии[31].

ХОБЛ и хроническая сердечная недостаточность. ХСН у пациентов с ХОБЛ встречается в 20-

[31] GOLD Report 2024.

70% случаев, наиболее часто — в старших возрастных группах и при тяжелом течении ХОБЛ [568, 595-598], в некоторых исследованиях отмечалась реже у мужчин, чем у женщин с ХОБЛ [588]. Курение табака, которое служит основным ФР ХОБЛ, также увеличивает риск развития ХСН на 50% [599]. Согласно европейским КР по ведению пациентов с ХСН, ХОБЛ является причиной развития данного синдрома в 13% случаев [248]. Наличие ХОБЛ у пациентов с ХСН способствует удлинению периода госпитализации и повышает вероятность повторного стационарного лечения и летального исхода [600, 601]. Регистрируют как систолическую, так и диастолическую ХСН. При этом по данным большинства исследований среди пациентов с ХОБЛ и ХСН преобладает фенотип ХСНсФВ, а частота регистрации систолической дисфункции ЛЖ составляет от 10% до 46% [602-606]. Недиагностированная ранее СН может скрываться под маской обострения ХОБЛ (имитировать его) также, как и присутствовать при обострении [607, 608]. Летальные исходы у пациентов с ХОБЛ независимо ассоциированы с низкой ФВ ЛЖ [609].

Рекомендуется регулярная оценка клинических и лабораторно-инструментальных признаков СН у больных ХОБЛ. Профилактика СН у больных ХОБЛ заключается в своевременной профилактике ФР ХОБЛ и ССЗ, ранней диагностике ХОБЛ, СН и их вторичной профилактике.

ХОБЛ и нарушения ритма сердца. Нарушения ритма в среднем встречаются у 10-20% пациентов с ХОБЛ и типичны для больных ХОБЛ при тяжелом течении заболевания [610-614]. OR возникновения нарушений ритма у пациентов с ХОБЛ составляет 1,76 по сравнению с пациентам без ХОБЛ и БА [585]. В качестве факторов, способствующих возникновению аритмий в данной группе пациентов, была доказана роль гипоксии и гиперкапнии наравне с формирующимся системным воспалением, легочной гипертензией (ЛГ), диастолической дисфункцией сердца и влиянием β_2-агонистов [610]. Наиболее часто встречается ФП, которая независимо ассоциирована с ХОБЛ, с низким $ОФВ_1$ и существенно ухудшает прогноз.

В одном из исследований риск новых случаев ФП был в 1,8 раз выше при значении $ОФВ_1$ 60-80% от должных значений по сравнению с $ОФВ_1$ ⩾80%, а риск госпитализаций по поводу ФП был выше в 1,3 раза при $ОФВ_1$ 60-80% от должного, и в 1,8 раз при $ОФВ_1$ <60% по сравнению с $ОФВ_1$ ⩾80% [611]. ФП может быть спровоцирована обострением ХОБЛ или сама стать триггером обострения. Например, среди госпитализированных с обострением ХОБЛ пациентов у 21,7% был пароксизм ФП, при этом частота развития пароксизма ФП была значительно выше у пациентов с более низким $ОФВ_1$ (57,1±7,5% против 76±8,3%; p<0,05) и более высоким уровнем $PaCO_2$ (70,6±5,3 мм рт.ст. против 50,1±3,5 мм рт.ст.; p <0,05) [615]. Увеличение продолжительности зубца P и интервала P-Q на электрокардиограмме служат предикторами ФП у пациентов с ХОБЛ [616]. Мультифокальная предсердная тахикардия относительно редко регистрируется в общей популяции и в большинстве случаев ассоциирована с дыхательной недостаточностью и с ХОБЛ, её возникновение провоцируется обострением заболевания. Кроме того, у пациентов с ХОБЛ чаще наблюдаются эпизоды неустойчивой и устойчивой желудочковых тахикардий [617, 618].

Исследования прошлых лет демонстрировали, что препараты, используемые для лечения ХОБЛ могут обладать проаритмогенным эффектом [619, 620]. Однако есть доказательства, что рекомендуемые в настоящее время для регулярной терапии ХОБЛ длительно действующие β_2-агонисты, длительно действующие м-холинолитики, а также ингаляционные ГКС, в целом имеют хороший профиль безопасности [569, 576-584]. По мнению экспертов международного комитета GOLD наличие ФП не должно влиять на терапию ХОБЛ, однако требуется уделять дополнительное внимание пациентам, использующим короткодействующие β_2-агонисты и теофиллин — препараты, которые могут вызывать ФП и затруднять контроль над частотой сокращения желудочков сердца[32] [620-632].

Целесообразно в рутинной практике своевременно диагностировать нарушения ритма сердца у пациентов с ХОБЛ и принимать соответствующие КР решения по их профилактике и терапии.

ХОБЛ и артериальная гипертония. АГ является наиболее частым сопутствующим заболеванием у больного ХОБЛ, влияющим на прогноз, встречающимся у 40-80% и более пациентов с разной степенью обструкции дыхательных путей [356, 568]. По некоторым данным АГ может чаще регистрироваться у женщин с ХОБЛ, чем у мужчин [588]. При оценке влияния уровня АД на риск смерти от всех причин у пациентов с ХОБЛ средней степени тяжести, как с ССЗ, так и без ССЗ (n=16 485), были получены U-образные зависимости: САД <120 мм рт.ст. и ⩾140 мм рт.ст., а также ДАД <80 мм рт.ст. и ⩾90 мм рт.ст. ассоциировалось с повышенным риском. Риски сердечно-сосудистых событий соответствовали закономерностям смертности от всех причин [633].

У большинства пациентов с ХОБЛ регистрируют суточный ритм АД non-dipper, который ассоциируется с эндотелиальной дисфункцией, повышенной концентрацией С-реактивного белка и повышенным риском ССЗ [634]. В небольшом наблюдательном исследовании было показано, что у больных АГ, получающих регулярную АГТ, на-

[32] Там же.

личие ХОБЛ связано с наличием прогностически неблагоприятных фенотипов АД — скрытой неэффективности лечения АГ и неконтролируемой АГ, с повышенной вариабельностью и недостаточной степенью ночного снижения АД [570, 635]. Это обуславливает у больных ХОБЛ необходимость более строгого контроля уровня как клинического, так и амбулаторного АД, в том числе с помощью суточного мониторирования АД, достижения и удержания целевых значений.

Профилактика и лечение АГ у больного ХОБЛ осуществляются в соответствии с утвержденными рекомендациями по АГ[33].

ХОБЛ, каротидный атеросклероз, мозговой инсульт и цереброваскулярная болезнь. Вероятность наличия атеросклероза сонных артерий, цереброваскулярной болезни и риск инсульта у пациентов с ХОБЛ выше, чем у пациентов без ХОБЛ. Увеличение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий, как и других, снижение эластичности, повышение упругости взаимосвязаны с гипоксемией, системным воспалением и дисфункцией эндотелия. Сочетание ХОБЛ с АГ усугубляет поражение сонных артерий в большей степени, чем бедренных [564]. В одном из метаанализов, посвященном оценке субклинического атеросклероза каротидных артерий у больных ХОБЛ по сравнению с контрольной группой, было показано, что толщина комплекса интима-медиа сонных артерий при ХОБЛ больше (средняя разница 0,201 мм; 95% ДИ 0,142-0,260; p<0,001) и чаще встречаются атеросклеротические бляшки OR 2,503 (95% ДИ 1,333-2,175; p<0,0001). В этом же исследовании была продемонстрирована прямая зависимость между степенью обструкции дыхательных путей и наличием атеросклеротической бляшки [589]. В небольшом исследовании частота субклинического атеросклероза у пациентов с ХОБЛ была в 3 раза выше и составляла 38,7% (в группе контроля 13,7%) [636, 637].

В крупном популяционном исследовании OR развития МИ у больных ХОБЛ был 3,34 (95% ДИ 3,21-3,48) и оказался наиболее высок в группе именно молодых пациентов с ХОБЛ, продолжающих курить: в подгруппе 35-44 года 5,1 (95% ДИ 2,6-9,9), 45-54 года 2,2 (95% ДИ 1,7-3,0), 55-64 года 2,0 (95% ДИ 1,7-2,2), 65-74 года 1,2 (95% ДИ 1,1-1,3), а у курильщиков с ХОБЛ старше 74 лет отсутствовал — 1,0 (95% ДИ 0,9-1,1) [589]. В среднем, МИ любого типа (ишемический, кардиоэмболический, геморрагический) и ТИА регистрируют у 4,8-9,9% пациентов с ХОБЛ [585, 589, 638, 639]. Чем ниже $ОФВ_1$, тем более высока вероятность МИ и ассоциированного с ним летального исхода [640-642]. Крупный метаанализ 30 исследований (2017 г.) подтвердил бóльшую распространенность инсульта у больных ХОБЛ, но не подтвердил, что именно ХОБЛ является независимым ФР инсульта [641]; по-видимому, вероятность МИ у больных ХОБЛ повышена в связи с системным воспалением и наличием других ФР, включая АГ и ФП [351, 600]. Обращает внимание связь между обострением ХОБЛ и в 6,6 раз повышенным OR инсульта [351].

Хроническая церебральная ишемия у больных ХОБЛ может быть связана с "болезнью малых сосудов", обусловленной гипертонической или атеросклеротической микроангиопатией, ассоциирована с возрастными когнитивными и функциональными нарушениями. Распространенность и выраженность проявлений цереброваскулярной болезни у больных ХОБЛ зависят от степени тяжести заболевания и возраста [643-646]. Наличие когнитивных нарушений, последствий ОНМК может влиять на приверженность к терапии ХОБЛ и точность соблюдения техники ингаляций, что ухудшает качество лечения и прогноз.

Рекомендуется ранняя диагностика у больных ХОБЛ субклинического атеросклероза, других ФР ССЗ и их профилактика, начиная с самого молодого возраста, ранняя диагностика когнитивных нарушений. Следует уточнять приверженность к терапии и точность техники ингаляций, привлекать помощников для соблюдения адекватной терапии ХОБЛ у пациентов с неврологическими дефицитами, выбирать более приемлемый тип прибора для ингаляций и тактики ведения.

ХОБЛ и аневризма аорты. Аневризма аорты встречается у 4-11% больных ХОБЛ [647-649]. Если в среднем распространенность аневризмы аорты у больных ХОБЛ примерно равна таковой в общей популяции, то у пациентов старше 65 лет, она встречается примерно в 2 раза чаще [650]. Риск смерти от аневризмы брюшного отдела аорты у больных ХОБЛ выше, чем у пациентов без ХОБЛ, однако связи послеоперационного летального исхода с самой ХОБЛ не выявлено. Наличие разрыва аневризмы более чем в 2 раза повышает OR смерти после хирургического вмешательства у больного с ХОБЛ [651]. Пациенты с ХОБЛ и аневризмой аорты обычно старше, чаще мужского пола (OR 2,98), болеют ССЗ (OR для ИБС 2,81, заболеваний артерий 2,47) [650]. Это также подтверждается данными, которые указывали на бóльшую связь маркеров воспаления, чем показателей функции лёгких с возникновением аневризмы аорты у пациентов с ХОБЛ [652]. Однако тяжесть течения ХОБЛ также связывают с риском аневризмы аорты, который возрастает по некоторым данным при $ОФВ_1$ <55% от должного [653]. Имеются также сведения, что у больных ХОБЛ весьма вероятна аневризма аорты, особенно в случае выраженной деструкции легочной ткани (эмфиземы) и кальцификации аорты по данным компьютерной томографии (КТ) органов

[33] Там же.

Таблица 14

CAT-тест оценки качества жизни больного ХОБЛ (COPD Assessment Test)

Результат, соответствующий 0 баллов	Число баллов						Результат, соответствующий 5 баллам
Я никогда не кашляю	0	1	2	3	4	5	Я постоянно кашляю
У меня в легких совсем нет мокроты (слизи)	0	1	2	3	4	5	Мои легкие наполнены мокротой (слизью)
У меня совсем нет ощущения сдавления в грудной клетке	0	1	2	3	4	5	У меня очень сильное ощущение сдавления в грудной клетке
Когда я иду в гору или поднимаюсь вверх на один лестничный пролет, у меня нет одышки	0	1	2	3	4	5	Когда я иду в гору или поднимаюсь вверх на один лестничный пролет, у меня возникает сильная одышка
Моя повседневная деятельность в пределах дома не ограничена	0	1	2	3	4	5	Моя повседневная деятельность в пределах дома очень ограничена
Несмотря на заболевание легких, я чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома	0	1	2	3	4	5	Из-за заболевания легких я совсем не чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома
Я сплю очень хорошо	0	1	2	3	4	5	Из-за заболевания легких я сплю очень плохо
У меня много энергии	0	1	2	3	4	5	У меня совсем нет энергии

Примечание: интерпретация CAT-теста: 0-10 баллов — незначительное влияние ХОБЛ на качество жизни, 11-20 баллов — умеренное влияние ХОБЛ на качество жизни, 21-30 баллов — выраженное влияние ХОБЛ на качество жизни, 31-40 баллов — очень серьезное влияние ХОБЛ на качество жизни.

грудной клетки. Таким пациентам целесообразна визуализация брюшного отдела аорты [654].

У пациентов с ХОБЛ целесообразны ранняя профилактика и диагностика атеросклероза, включая оценку состояния грудного и брюшного отделов аорты, особенно в старших возрастных группах, при коморбидных ССЗ и выраженной эмфиземе легких.

ХОБЛ и заболевания периферических артерий. Частота атеросклероза периферических артерий у больных ХОБЛ существенно превышает таковую у пациентов без ХОБЛ и может достигать 9% (в одном из исследований — 8,5% против 1,8% у пациентов без ХОБЛ). Более трети больных, госпитализированных с обострением ХОБЛ, могут иметь атеросклероз периферических артерий [655]. Эти заболевания связаны между собой независимо от статуса курения [656].

Атеросклероз артерий нижних конечностей у больных ХОБЛ зачастую приводит к окклюзирующему поражению и необходимости реваскуляризаций, сочетается с поражением коронарных артерий, существенно ограничивает физическую активность пациентов, ухудшает КЖ [655, 656], функциональные возможности больного и общий статус здоровья; в этой группе пациентов выше летальность, чем у пациентов с отдельными данными заболеваниями [656]. При этом две трети пациентов с ХОБЛ и подтвержденным атеросклерозом периферических артерий не имеют жалоб, связанных с этим заболеванием, что повышает вероятность его гиподиагностики [657]. Сведений об атеросклерозе артерий верхних конечностей у больных ХОБЛ недостаточно, случаи клинически значимого поражения относительно редки [658, 659].

Рекомендуется у пациентов с ХОБЛ оценивать в рутинной практике периферические артерии для точного понимания риска сосудистых событий и комплексной оценки функциональных нарушений[34]. Профилактика и лечение атеросклероза артерий конечностей осуществляются у больного ХОБЛ в соответствии с актуальными рекомендациями по нозологии.

ХОБЛ и тромбоэмболия легочной артерии. Риск ТЭЛА у больного ХОБЛ повышен примерно в 5,5 раз. ТЭЛА чаще встречается при обострении ХОБЛ, особенно у госпитализированных пациентов, у которых повышен риск тромбоза глубоких вен. Среди них ТЭЛА может регистрироваться до 5,9% случаев [660-662]. При этом ХОБЛ относится к заболеваниям, которые могут маскировать проявления ТЭЛА [663]. Есть данные о том, что ТЭЛА может встречаться у больных ХОБЛ без признаков тромбоза глубоких вен, но с сопутствующей ХБП или СД [664]. Указанные факторы приводят к гиподиагностике ТЭЛА в данной группе больных. При посмертном исследовании ТЭЛА регистрируют у 28-51% пациентов с ХОБЛ [663].

У больных ХОБЛ необходима оценка риска ТЭЛА и проведение мер профилактики, включая назначение антикоагулянтов при наличии показаний [665, 666].

ХОБЛ и лёгочная гипертензия. ЛГ у больных ХОБЛ регистрируется чаще при тяжелой обструкции дыхательных путей, с левожелудочковой ХСН, ОАС, у перенесших ТЭЛА [667-669]. ЛГ является независимым предиктором повторной госпитализации у пациентов с ХОБЛ [670]. В развитии ЛГ участвуют различные механизмы, включая дисфункцию эндотелия и деструкцию легочной ткани, которые развиваются в условиях гипоксии, воспаления и респираторного ацидоза [671, 672]. В 2013 г.

[34] Там же.

Таблица 15

Модифицированная шкала одышки —
modified Medical Research Council Dyspnea Scale (mMRC)

Степень	Тяжесть	Описание
0	Нет	Одышка только при очень интенсивной нагрузке
1	Легкая	Одышка при быстрой ходьбе
2	Средняя	Одышка заставляет идти медленнее, чем люди того же возраста
3	Тяжелая	Одышка заставляет останавливаться при ходьбе примерно через каждые 100 м
4	Очень тяжелая	Одышка не позволяет выйти за пределы дома или появляется при переодевании

предложена классификация коморбидности ХОБЛ и ЛГ, в которой выделяют группу со средним давлением в легочной артерии ⩾25 мм рт.ст. и группу с тяжелой ЛГ, когда среднее давление в легочной артерии ⩾35 мм рт.ст. либо ⩾25 мм рт.ст., но с наличием низкого сердечного индекса <2,0 л/мин/м^2 [673].

Некоторые исследования свидетельствуют о большой распространенности ЛГ у больных ХОБЛ, до 38% [674], однако этих данных недостаточно для точной оценки. При этом тяжелая ЛГ у пациентов с ХОБЛ встречается относительно редко. Это сочетание заболеваний может рассматриваться как отдельный фенотип пациентов с ХОБЛ, для которых характерно значительное снижение толерантности к физическим нагрузкам и ухудшение прогноза [675]. В исследовании, которое включало 998 пациентов с ХОБЛ (средний ОФВ$_1$ 33% от должного), находящихся на стационарном лечении из-за дыхательной недостаточности, доля пациентов с тяжелой ЛГ составляла 2,7% [676]. Как правило, прогрессирование ЛГ при ХОБЛ медленное и увеличение среднего давления в легочной артерии составляет 0,4 мм рт.ст. в год [677].

Предикторами летальности больных ХОБЛ с ЛГ являются выраженность клинических симптомов по тесту САТ (таблица 14) и шкале Борга, частота обострений ХОБЛ, размеры правого предсердия, уровень СДЛА, концентрация в крови С-реактивного белка, фибриногена, N-концевого натрийуретического пептида С- и В-типа. Выживаемость больных ХОБЛ при сочетании с ЛГ зависит от степени тяжести заболевания [677]. Имеются данные о связи длительного применения статинов с меньшим риском ЛГ у больных ХОБЛ [578-580].

Целесообразно исключать другие причины ЛГ у больных ХОБЛ, например, первичные и метастатические поражения легких и средостения, постлучевые фиброзы, интерстициальные заболевания легких, васкулиты и перечисленные выше, прежде чем констатировать связь ЛГ с ХОБЛ. Профилактика ЛГ при ХОБЛ заключается в ранней диагностике и профилактике ФР ХОБЛ, лечении ХОБЛ и сопутствующих заболеваний и состояний в соответствии с КР, в профилактике и ранней диагностике ХСН, ОАС, ТЭЛА, других заболеваний, ассоциированных с ЛГ.

ХОБЛ и рак лёгкого (РЛ) имеют сходные механизмы развития патологического процесса в бронхах и легочной паренхиме, обусловленные систематическим повреждающим воздействием табака и продуктов загрязнения окружающей среды в сочетании с генетической (наследственной) предрасположенностью [678, 679]. РЛ занимает первое место по распространенности у мужчин (16,3% от всех впервые диагностированных опухолей) и десятое место у женщин (3,8%). В РФ в 2015 г. заболеваемость РЛ составила 55 157 человек[35]. По частоте регистрации летальных исходов РЛ занимает ведущую позицию, составляя 25% в структуре смертности от ЗНО [680].

Согласно эпидемиологическим данным, у курильщиков с ХОБЛ заболеваемость РЛ в 4-5 раз выше, чем у курильщиков без ХОБЛ, имеющих нормальную ФВД, несмотря на возраст и стаж курения [681-683]. При этом, по некоторым данным, около 20% случаев РЛ при ХОБЛ остаются не диагностированы [684]. По результатам исследования отдельных сочетаний РЛ и ХОБЛ (118 пациентов, период наблюдения 6 лет) плоскоклеточный рак диагностирован в 54,2% случаев, периферический рак легкого — в 45,8%, аденокарцинома — в 34,7%, мелкоклеточный рак — в 5,9%, нейроэндокринный карциноидные опухоли — в 2,5%, крупноклеточный рак — в 1,7% [678]. Признаки бронхиальной обструкции определяются у 40-70% пациентов с установленным раком легких [685].

Пятилетняя выживаемость у больных РЛ с ХОБЛ существенно ниже (38%), чем у пациентов без ХОБЛ (54%), а смертность выше (63% и 45%, соответственно) [681]. Было показано, что умеренное снижение ОФВ$_1$ является предиктором рака легких, увеличивая риск его развития в 1,3 раза (95% ДИ: 1,05-1,62) у мужчин и 2,6 (95% ДИ: 1,30-5,31) раза у женщин [686].

Выделяют следующие ФР, связанные со смертностью у пациентов с ХОБЛ и РЛ: возраст пациен-

[35] Клинические рекомендации. Злокачественные новообразования бронхов и лёгких, 2021.

та, морфологический вид опухоли, более распространенные стадии по размеру первичной опухоли и ее локализации (по классификации TNM), выраженность метастазирования (по классификации TNM), более тяжёлая одышка (по шкале mMRC, таблица 15), гипоксемия, наличие ателектазов, эпизодов пневмонии и метастазов некоторых локализаций (поражение плевры, надпочечников, отдаленных нерегиональных лимфатических узлов, костей скелета). Хирургическое лечение первичной опухоли может способствовать лучшей выживаемости больных РЛ и ХОБЛ [678].

Исследование генетических факторов, способных повышать вероятность возникновения указанных патологий, позволили установить роль генотипа *CHRNA5* АА в повышенной чувствительности организма к воздействию табака, а также увеличении риска развития ХОБЛ и рака легких [687]. Кроме генетических, существует ряд эпигенетических механизмов, главным образом связанных с курением, которые приводят к изменению экспрессии генов и тем самым способствуют развитию ХОБЛ и рака легких [685].

С целью профилактики развития РЛ пациентам с ХОБЛ рекомендуется отказ от курения любого вида, активного и пассивного, использование современных средств защиты при контакте с веществами, обладающими канцерогенным действием: асбестом, хромом, никелем, кадмием, мышьяком, дизельным топливом и прочими с целью первичной профилактики[36]. Вторичная профилактика направлена на выявление злокачественных опухолей на ранних стадиях [683].

ХОБЛ и нарушения дыхания во сне. В ночной период даже у здоровых людей во время сна физиологические механизмы способствуют развитию гиповентиляции. Этот физиологический процесс усугубляется при ХОБЛ [688]. У больных с ХОБЛ REM-зависимая альвеолярная гиповентиляция более выражена, чем у здоровых добровольцев, что приводит к длительным эпизодам ночной гипоксемии.

Частота ОАС у больных ХОБЛ, не имеющих симптомов ОАС, может составлять >50% и увеличивается со степенью тяжести ХОБЛ [689, 690]. Однако доля пациентов с ОАС и ХОБЛ статистически не отличается от таковой среди пациентов без сопутствующей ХОБЛ [591, 691]. Риск развития ОАС зависит от фенотипа ХОБЛ: у пациентов с эмфизематозным фенотипом чаще наблюдается снижение ИМТ, в то время как пациенты с преимущественно бронхитическим типом ХОБЛ часто имеют повышенный ИМТ, что ассоциировано с увеличением жировой ткани в области шеи и повышением риска развития ОАС. ОАС дополнительно снижает КЖ больных ХОБЛ, ухудшает прогноз, включая риск смерти от любых причин, кроме ХОБЛ, повышает риск ТЭЛА и других ССЗ [669, 692-694]. ОАС у пациентов с ХОБЛ характеризуется более частыми эпизодами десатурации, большей продолжительностью общего времени сна с гипоксемией и гиперкапнией, чем ОАС у пациентов без ХОБЛ [695]. При ХОБЛ апноэ характеризуются более выраженной гипоксемией, гиперкапнией и сопровождается большими значениями среднего давления в легочной артерии, что повышает риск развития дыхательной недостаточности и правожелудочковой ХСН [696]. В дневные часы у больных ХОБЛ и ОАС более низкие значения PaO_2, чем у пациентов с ОАС без ХОБЛ [697]. При сочетании ОАС и ХОБЛ чаще диагностируется ЛГ, чем у пациентов с каждым из этих заболеваний по отдельности, чаще развивается ремоделирование правых отделов сердца [667-669]. ОАС связано с системным воспалением [698-700]. Выраженность ОАС усугубляется при респираторных инфекциях, обострении ХОБЛ и других заболеваниях. Лечение ОАС снижает риск смерти, частоту госпитализаций в связи с ХОБЛ, вносит вклад в более быстрое снижение активности системного воспаления, в том числе при обострении ХОБЛ и после него [701-705].

Целесообразно в рутинной практике осуществлять диагностику и профилактику ОАС у пациентов с ХОБЛ в соответствии с имеющимися рекомендациями по ОАС.

ХОБЛ и бронхиальная астма. Распространенность БА у пациентов с ХОБЛ относительно невелика и составляет в США 4,3%, в Германии — 5,0%, в Италии — 6% [706-708]. Симптомы, характерные для коморбидного течения ХОБЛ и БА встречаются относительно часто: у 30% с ХОБЛ и 26% с БА [709-711]. Чаще всего ХОБЛ присоединяется к БА у пациентов старше 40 лет, имеющих длительное воздействие ФР (курение, профессиональные и бытовые вредные факторы) [711]. Среди пациентов с сочетанием ХОБЛ и БА обнаружено более раннее начало развития ХОБЛ, чем при изолированном течении данного заболевания [712]. Сочетанное заболевание протекает тяжелее, обострения развиваются чаще, чем при изолированной БА или ХОБЛ, снижается эффективность ГКС, прогрессирует дыхательная недостаточность [713, 714]. При подозрении на наличие у больного сосуществования ХОБЛ и БА ингаляционная терапия должна обязательно включать ИГКС[37].

Профилактика ХОБЛ у больного БА заключается в правильном лечении БА и устранении других ФР ХОБЛ.

[36] Там же.

[37] GOLD Report 2024; Клинические рекомендации Минздрава России. Бронхиальная астма, 2021. https://spulmo.ru/upload/kr/BA_2021.pdf.

ХОБЛ, метаболический синдром и сахарный диабет. Манифестацию МС и СД чаще отмечают у пациентов с ХОБЛ, чем без ХОБЛ [365]. Более чем у 30% больных ХОБЛ может быть МС. Основные компоненты МС у больных ХОБЛ — АГ (56%), гипергликемия (44%), абдоминальное ожирение (39%). У пациентов с ХОБЛ и МС выше ИМТ и $ОФВ_1$, среди них чаще встречаются женщины, чем при отсутствии МС [715]. Было обнаружено, что пациенты с ХОБЛ и избыточной МТ или ожирением 1 степени имеют более благоприятный прогноз в отношении обострений ХОБЛ и выживаемости. Этот феномен известен как "парадокс ожирения" [716]. Имеющиеся данные указывают, что бóльшая мышечная масса у пациентов с ХОБЛ и высоким ИМТ соответствовала лучшей выживаемости в период обострения, так как эти пациенты легче переносили потерю мышечной ткани [717]. Дополнительными защитными свойствами обладает бурая жировая ткань, которая подавляет системное воспаление при ХОБЛ, что также может способствовать улучшению прогноза [718, 719]. Однако при сочетании ХОБЛ с СД 5-летний риск смерти выше, чем при ХОБЛ без СД, особенно при более тяжелой обструкции дыхательных путей [356].

Профилактика, диагностика и лечение МС и СД у больных ХОБЛ осуществляются как обычно [715].

ХОБЛ и остеопороз. Остеопороз зачастую не диагностируют у пациентов с ХОБЛ [720], хотя его частота весьма велика в данной группе больных [720, 721], а наличие остеопороза прямо ассоциировано с ССР [722]. По имеющимся данным частота остеопороза у пациентов с ХОБЛ достигает 38% и превышает распространенность остеопороза в общей популяции в 2-5 раз [723]. При оценке минеральной плотности кости (МПК) было обнаружено ее снижение у 58% пациентов с ХОБЛ, а при тяжелой ХОБЛ — у 84% [723]. ФР остеопороза у пациентов с ХОБЛ являются как общие (курение, снижение физической активности, низкий ИМТ/саркопения), так и специфические факторы, характерные для ХОБЛ (системное воспаление, прием ГКС, дефицит витамина Д, гипоксия/гиперкапния, анемия и др.) [724, 725].

Профилактика и лечение остеопороза у больных ХОБЛ могут вносить положительный вклад и в сердечно-сосудистый прогноз, осуществляются согласно соответствующим рекомендациям.

ХОБЛ и дефицит витамина Д. Витамин Д принимает активное участие в процессах хронического воспаления, в том числе при ХОБЛ [726, 727]. Полагают, что дефицит витамина Д может играть важную роль в патогенезе ХОБЛ посредством своих многочисленных эффектов, усиливая воспаление в легочной ткани и формирование эмфиземы, особенно на фоне длительного воздействия табачного дыма. Витамин Д повышает продукцию ИЛ-10, антибактериальных пептидов и регулирует активность внеклеточных матриксных металлопротеиназ (MMPs) [726, 727]. В плазме витамин Д связан с глобулином, играющим существенную роль в развитии воспаления и деструкции легочной паренхимы (влияет на хемотаксис нейтрофилов и активацию макрофагов) [727]. Известна зависимость между уровнем витамина Д и степенью обструкции бронхов при ХОБЛ: чем меньше величина $ОФВ_1$ и больше ее ежегодное снижение, тем меньше уровень витамина Д [728-730].

Развитию дефицита витамина Д при ХОБЛ способствуют факторы, характерные для пожилого возраста (возрастные изменения кожи, приводящие к снижению ее синтетических функций, уменьшение времени пребывания на солнце из-за ограничения мобильности, ухудшение качества питания и нарушение функции почек), а также повышенный метаболизм данного витамина, который наблюдается при приеме ГКС [731]. Показано, что у пациентов с ХОБЛ с $ОФВ_1$ <50% только 1/3 имела нормальный уровень витамина Д.

Дефицит витамина Д при ХОБЛ по данным исследований увеличивает риск смерти в 3 раза [732], ассоциируется с низкой толерантностью к физической нагрузке и худшим ответом на реабилитационные тренировки при тяжелой ХОБЛ [733, 734]. Обращает внимание, что уровень витамина Д ⩾33 нг/мл ассоциирован с меньшим риском сердечно-сосудистых событий у пожилых пациентов с ХОБЛ и ХБП [735]. Применение витамина Д у пациентов с тяжелой ХОБЛ позволяло снизить частоту обострений, увеличить силу дыхательных мышц и максимальное потребление кислорода [736].

Эксперты комитета GOLD рекомендуют контроль уровня витамина Д у пациентов с ХОБЛ[38].

ХОБЛ, тревога и депрессия. Тревога и депрессия у больных ХОБЛ являются прогностически важными компонентами статуса здоровья [737, 738]. У пациентов с ХОБЛ тревога и депрессия ассоциированы с более молодым возрастом, женским полом, курением, более низкими значениями $ОФВ_1$, кашлем, плохим КЖ и анамнезом ССЗ [681, 739, 740]. Наличие тревоги и депрессии у пациентов с ХОБЛ также ассоциируется со снижением физической активности, увеличением выраженности одышки и частоты обострений, что может негативно влиять на прогноз [741]. Кроме того, в систематическом обзоре было показано, что пациенты с ХОБЛ в 1,9 раз чаще совершают суицидальные попытки, чем пациенты без ХОБЛ [742]. Частота депрессии наиболее высока у пациентов с частыми обострениями ХОБЛ, а тяжесть депрессии имеет прямую связь с тяжестью течения ХОБЛ [743].

[38] GOLD Report 2024.

Существует теория, что тревога и депрессия в данной группе пациентов могут быть связаны со страхом смерти, вероятность которой повышается при обострениях ХОБЛ [744, 745]. По-видимому, легочная реабилитация может быть полезна в этих аспектах, т.к. физическая реабилитация в целом приносит пользу пациентам с депрессией [746, 747]. Целесообразно в рутинной практике выявлять признаки тревоги и депрессии у больных ХОБЛ с помощью валидированных вопросников.

Профилактику и лечение данных заболеваний проводят по общим правилам.

ХОБЛ и когнитивные нарушения. У пациентов с ХОБЛ повышен риск развития когнитивных нарушений [748]. Примерно от 32% до 56% пациентов с ХОБЛ с любой степенью обструкции могут иметь когнитивные нарушения [749-753]. Они возникают чаще у тех пациентов, у которых ХОБЛ выявлена в среднем возрасте [749, 754]. Кроме того, ХОБЛ ассоциирована с возникновением деменции [755]. Вероятно, одним из ведущих факторов, способствующих развитию когнитивных нарушений у пациентов с ХОБЛ, является гипоксемия, которая изменяет функционирование кислородозависимых ферментов, участвующих в синтезе нейротрансмиттеров, например ацетилхолина [756]. Наблюдаются более выраженные когнитивные нарушения в период обострения ХОБЛ по сравнению с острой декомпенсацией ХСН. У большинства таких пациентов регистрируется восстановление когнитивных функций через 6 недель после стабилизации течения ХОБЛ [757]. Когнитивные нарушения у больного ХОБЛ связаны с риском госпитализации, большей продолжительностью стационарного лечения обострения ХОБЛ, неспособностью применять ингаляторы [758-760], влияют на повседневную активность [758, 761], что может ухудшать исходы и требует профилактики.

Среди пациентов с ХОБЛ также наблюдается повышенная распространенность легких когнитивных нарушений (36% при ХОБЛ и 12% при отсутствии ХОБЛ) [762]. Наравне с повышенной частотой данного состояния имеется проблема его гиподиагностики при ХОБЛ. На важность оценки возможного наличия легких когнитивных нарушений в данной группе пациентов указывает их потенциальная обратимость на ранних стадиях либо прогрессирование до деменции [757].

Рекомендуется регулярно при ДН больных ХОБЛ оценивать когнитивные способности, своевременно диагностировать нарушения и лечить с ранних проявлений. При выраженных когнитивных нарушениях требуется контроль терапии и техники ингаляций врачом, помощь других лиц в осуществлении регулярного лечения.

ХОБЛ и анемия. Анемия независимо ассоциирована с риском неблагоприятных исходов, включая риск смерти, госпитализации и плохого КЖ у пациентов с ХОБЛ, в том числе с сопутствующими ССЗ [266, 446, 612, 763]. Распространенность анемии у больных ХОБЛ колеблется от 10 до 30% [764-767]. Наиболее часто при ХОБЛ регистрируется анемия хронических заболеваний, однако при длительном течении ХОБЛ наблюдается снижение уровня железа и развитие железодефицитной анемии [767]. Механизм формирования анемии при ХОБЛ можно отчасти объяснить снижением продолжительности существования эритроцитов, нарушением обмена железа и резистентностью со стороны красного костного мозга в ответ на повышение концентрации провоспалительных цитокинов [768]. Кроме того, системное воспаление приводит к подавлению выработки эритропоэтина [769]. Анемия чаще встречается у пациентов с тяжелой ХОБЛ и при частых обострениях, в то время как эритроцитоз наблюдается существенно реже [764].

ХОБЛ и эритроцитоз. Эритроцитоз в среднем при ХОБЛ может встречаться с частотой до 11,7% случаев [770, 771]. Однако эритроцитоз является независимым ФР внутрибольничной смерти от всех причин у больных ХОБЛ, госпитализированных с ТЭЛА, но характеризовавшихся ее низким риском по шкале PESI [771]. Причиной развития эритроцитоза служит хроническая гипоксемия, способствующая повышению синтеза эритропоэтина [772].

Рекомендуется оценка в рутинной практике у больных ХОБЛ гемограммы и принятие соответствующих решений при выявлении отклонений от нормальных параметров.

ХОБЛ и гастроэзофагеальная болезнь. Частота ГЭРБ у больных ХОБЛ составляет около 25% [773, 774]. Пациенты с ХОБЛ особенно подвержены ГЭРБ, так как факторами, усугубляющими рефлюкс, являются повышенное внутрибрюшное давление, отрицательное внутригрудное давление, частый кашель и использование β_2-агонистов [775, 776]. К воспалению дыхательных путей, в том числе к развитию и прогрессированию ХОБЛ, обострениям, приводят рефлюксы жидкого, газообразного и кислотного содержимого при ГЭРБ [777]. Среди пациентов с сочетанием ХОБЛ и ГЭРБ респираторные симптомы и дисфагия встречаются чаще, чем среди пациентов с одной из двух нозологий [777].

Коморбидное течение ХОБЛ и ГЭРБ встречается чаще у женщин, у пациентов более пожилого возраста (OR 1,20 (95% ДИ 1,02-1,41) при увеличении возраста на каждые 10 лет), с избыточной МТ или ожирением, с менее выраженным нарушением легочной функции, но худшим общим состоянием здоровья. У таких пациентов чаще регистрируются постоянные сухие хрипы, данные о наличии БА, меньший уровень нейтрофилов и ИЛ-6 [773].

ГЭРБ ассоциирована с риском обострений ХОБЛ, госпитализации с обострением и смерти (HR обострений 1,35 (95% ДИ 1,23-1,48), p<0,0001; HR смерти 1,42 (95% ДИ 1,25-1,61), p<0,0001) [778]. При этом пациенты, принимающие антирефлюксную терапию, не имеют повышенного риска обострений [779]. Добавление к лечению ингибиторов протонной помпы (ИПП) для лечения ГЭРБ может снижать риск обострений ХОБЛ почти на 70% (OR 0,31; 95% ДИ 0,20-0,50; p<0,0001) и более чем на 65% риск смерти (OR 0,36; 95% ДИ 0,20-0,65; p=0,0007). В тоже время при использовании антагонистов гистаминовых 2-рецепторов подобного влияния на указанные риски не отмечено [780].

В рутинной практике необходимы первичная профилактика ГЭРБ, ее ранняя диагностика и терапия у больных ХОБЛ.

2.1.2. Особенности ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и коморбидностью

Диагностика. Спирометрия — основной метод рутинной практики для диагностики ХОБЛ и динамического контроля показателей. Диагностическим критерием ХОБЛ является величина отношения $ОФВ_1$/форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) <0,70 после ингаляции бронходилататора (рекомендуется обычно применение короткодействующего β_2-агониста сальбутамола 400 мкг). $ОФВ_1$ в процентах от должного после бронходилатации учитывают для классификации степени обструкции. Критерий диагностики $ОФВ_1$/ФЖЕЛ <0,70 после ингаляции бронходилататора имеет очень высокую чувствительность, однако характерные для ХОБЛ патофизиологические процессы в бронхиальном дереве и легочной ткани возникают значительно раньше[39] [781]. На ранних стадиях развития заболевания воспалительные изменения затрагивают терминальные и респираторные бронхиолы, что проявляется, в том числе, их сужением и закупоркой слизью. Такие изменения приводят к повышению сопротивления дыхательных путей, легочной гиперинфляции и эмфиземе, последние могут быть зафиксированы с помощью визуализирующих методов, например, КТ [782, 783] Среди курильщиков, в том числе бывших, по некоторым данным, до 42% могут иметь признаки эмфиземы и утолщения стенок бронхов, но нормальный показатель отношения $ОФВ_1$/ФЖЕЛ [784]. Кроме курильщиков, проблема гиподиагностики ХОБЛ при использовании спирометрии была установлена среди молодых пациентов, в то время как естественные инволютивные процессы в легочной ткани, наблюдающиеся у пожилых пациентов, могут приводить к гипердиагностике ХОБЛ в этой группе [785].

Проведение спирометрии для подтверждения ХОБЛ у пациентов с ССЗ имеет ряд особенностей. Требуется учитывать, что у пациентов с ХСН возможна регистрация как рестриктивных, так и обструктивных изменений при оценке ФВД. У пациентов со стабильной ХСН типичными изменениями на спирометрии являются рестриктивные нарушения, напротив, при декомпенсации данного синдрома чаще определяются обструктивные изменения. В клинических случаях, когда наблюдается коморбидное течение ХОБЛ и ХСН, это может создавать картину более или менее выраженных обструктивных нарушений, маскируя или, наоборот, усугубляя реальную тяжесть заболевания. Для получения более точных результатов исследования, рекомендуется наиболее полное купирование застойных явлений [786]. Однако даже у стабильных пациентов со значительным снижением ФВ ЛЖ наблюдается снижение $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ. Для диагностики ХОБЛ в таких клинических случаях возможно применение бодиплетизмографии [802]. У пациентов с МС без легочной патологии характерны рестриктивные изменения по данным спирометрии [787]. Низкие значения $ОФВ_1$ у пациентов с коморбидностью ССЗ и ХОБЛ являются более значимым предиктором смертельного исхода, чем уровень ХС крови. При снижении $ОФВ_1$ на каждые 10% риск сердечно-сосудистой смерти может расти на 28% [788].

Установлено, что ежегодное снижение $ОФВ_1$ наибольшее у продолжающих курить пациентов с ХОБЛ и пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ: на 66,2 мл/год против бывших курильщиков с 5,7 мл/год, p<0,01 и на 30,2 мл/год против 10,8 мл/год у пациентов с изолированной ХОБЛ, p<0,05 [789]. У пациентов с ХОБЛ и РЛ показатели $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ обратно связаны с риском смерти, что предлагают использовать для прогнозирования исходов РЛ [790]. Рекомендуется определение ФВД у пациентов с РЛ при отсутствии метастазов для исключения ХОБЛ, однако при уже существующем метастазировании данный метод исследования имеет ограничения к использованию. Спирометрия не должна проводиться у пациентов с ИМ (по разным данным от 1 нед. до 1 мес.) и острой декомпенсацией ХСН, легочным кровотечением[40]. Определение динамики снижения $ОФВ_1$ позволяет судить о прогнозе пациента с ХОБЛ, включая прогноз жизни.

Рентгенологические методы диагностики. Повышение воздушности легочной ткани, которое наблюдается на рентгенограмме органов грудной

[39] Там же.

[40] Методические рекомендации. Спирометрия, 2023 г. Утверждены Российским Респираторным Обществом, Российской ассоциацией специалистов функциональной диагностики, Российским научным медицинским обществом терапевтов.

клетки при ХОБЛ способно повлиять на результаты оценки размеров сердца. Наблюдающаяся гиперинфляция приводит к снижению кардиоторакального индекса. Это особенно значимо для пациентов с ХОБЛ и ССЗ, в первую очередь с ХСН. В результате ремоделирования сосудов малого круга кровообращения и повышения прозрачности легочной ткани на рентгенограмме могут отсутствовать признаки отека, а типичные для застойных явлений изменения будут регистрироваться только при условии сохранения нормальной васкуляризации [791, 792]. Это обуславливает и то, что для пациентов с ХОБЛ более характерна ХСНсФВ.

Кроме того, рентгенограмма органов грудной клетки не позволяет верифицировать наличие эмфиземы легких, ее тип и, соответственно, классифицировать фенотип ХОБЛ, а также выявлять бронхоэктазы. С этой целью следует проводить КТ.

Обзорная рентгенограмма легких обладает низкой чувствительностью в диагностике РЛ у пациентов с установленной ХОБЛ и в группах риска. Оценка эффективности мероприятий, направленных на скрининг РЛ, позволила установить, что проведение КТ в группе пациентов старше 55 лет с индексом курения ⩾30 пачка/лет позволило снизить летальность от РЛ на 20% по сравнению с программой скрининга, включающей обзорную рентгенограмму органов грудной клетки [793]. КТ позволяет выявить РЛ на ранней стадии и обеспечить проведение своевременного хирургического вмешательства [794]. Однако до 60% пациентов с РЛ не соответствуют данным критерием скрининга, особенно среди женщин [795]. Следовательно, при сборе анамнеза необходимо активно выявлять другие ФР РЛ, кроме возраста и статуса курения. Следует также учитывать, что ХОБЛ и РЛ имеют схожие симптомы: одышка и кашель, который может быть сухим или с выделением небольшого количества мокроты [796].

Продолжается изучение возможностей использования КТ в диагностике ЛГ при ХОБЛ. Это необходимо, так как проведение катетеризации правых отделов сердца у таких пациентов применимо только при наличии дополнительных показаний к процедуре [797]. При этом в отношении КТ, проводимой у пациентов с коморбидным течением ХОБЛ и ЛГ, была определена прямая связь между отношением диаметра легочной артерии к диаметру восходящего отдела аорты и средним давлением в легочной артерии [798]. КТ органов грудной клетки с внутривенным контрастированием является основным методом диагностики ТЭЛА.

Эхокардиография (ЭхоКГ) позволяет оценить структуру и функциональное состояние правых отделов сердца, определить размеры и давление в легочной артерии. Эти данные необходимы для регистрации развития легочного сердца — осложнения ХОБЛ, которое проявляется правожелудочковой недостаточностью. При использовании новых ЭхоКГ методов, позволяющих оценить деформацию миокарда, правожелудочковую недостаточность диагностировали у 50% пациентов с ХОБЛ, также было показано, что гипертрофия правого желудочка и нарушение его систолической функции могут наблюдаться при отсутствии ЛГ [799]. Кроме того, оценка состояния правых и левых камер сердца важна при коморбидном течении ХОБЛ и ССЗ. Однако возникающая при ХОБЛ гиперинфляция и эмфизема усложняют визуализацию сердца. Качество данных, получаемых с помощью ЭхоКГ, расценивается как неудовлетворительное у 10,4% пациентов с ХОБЛ; наблюдается возрастание доли таких пациентов с увеличением тяжести заболевания до 35% при тяжелом течении и 50% при крайне тяжелом [599]. В случаях, когда результаты ЭхоКГ оказываются неинформативными, рекомендуется применение МРТ.

Проведение ЭхоКГ позволяет предоставить ценную диагностическую информацию при верификации ЛГ у пациентов с ХОБЛ с помощью оценки систолического давления в правом желудочке, рассчитываемого по скорости трикуспидальной регургитации. Однако изучение надежности данного метода исследования показало, что в половине случаев не удавалось измерить этот показатель у пациентов с ХОБЛ и ЛГ [677].

Лабораторные методы диагностики сопутствующих заболеваний при ХОБЛ. Современные алгоритмы диагностики ХСН включают определение концентрации специфических биомаркеров в сыворотке крови. Наиболее изученным из них является NT-proBNP. При ХСНсФВ типичным признаком является умеренное повышение уровня данного биомаркера. Аналогичный результат часто наблюдается при наличии легочного сердца у пациентов с ХОБЛ, что усложняет верификацию ХСН у данной группы пациентов [599].

Одним из патологических состояний при ХОБЛ является гиперкоагуляция, которая наиболее выражена при обострении и сопровождается повышением концентрации протромбина, фибриногена и Д-димера. Было установлено, что повышение Д-димера у пациентов как со стабильной ХОБЛ, так и в период обострения связано с повышением вероятности летального исхода [800]. Следует учитывать, что в некоторых клинических случаях повышение Д-димера у пациентов с ХОБЛ может быть неверно интерпретировано как возникновение ТЭЛА. Для дифференциальной диагностики данных состояний применяют КТ ангиографию и шкалу Уэллса [801].

Немедикаментозная профилактика у больных ХОБЛ с другими ХНИЗ заключается в регулярном контроле основных поведенческих ФР и ФР окру-

жающей, в т.ч. производственной, среды: отказ от курения, использование средств индивидуальной и общей защиты при работе в условиях воздействия профессионально-производственных ФР, проветривание жилых помещений при использовании биоорганического топлива для отопления и приготовления пищи, использование очистителей воздуха при его загрязнениях и другие[41].

Программы физической реабилитации повышают КЖ и физическую активность больных ХОБЛ, являются неотъемлемой частью ведения больных; возможно применение, в том числе в домашних условиях, портативных дыхательных тренажеров[42] [802]. Больным ХОБЛ с низким ИМТ, кахексией назначается нутритивная поддержка; при ожирении — соответствующее лечение и консультативная помощь диетолога для коррекции питания, расширение двигательной активности. При ОАС, ночной гиповентиляции, гипоксемии, при наличии показаний, — применение соответствующего оборудования для респираторной поддержки во время сна.

Особенности медикаментозной терапии и профилактики и влияние на прогноз у больных ХОБЛ с сопутствующими заболеваниями. В настоящее время нет доказательств, что у пациентов с ХОБЛ должны быть отдельные подходы к профилактике и лечению каких-либо заболеваний, включая ССЗ. Однако, как и в группах пациентов с другими ФР, другими ХНИЗ, могут быть некоторые ограничения к применению медикаментозной профилактики ССЗ при наличии сопутствующей БА (см. подраздел "Медикаментозная профилактика ССЗ у больного ХОБЛ с сопутствующей бронхиальной астмой", раздел "Профилактика ССЗ у больных бронхиальной астмой"). Как и у других мультиморбидных пациентов, следует стараться избегать тяжелой полипрагмазии.

Бронходилататоры длительного действия. Первым крупным исследованием, показавшим положительное влияние терапии ХОБЛ на сердечно-сосудистые исходы, было исследование UPLIFT, оценивавшее эффективность лечения ХОБЛ м-холинолитиком длительного действия тиотропия бромидом (n=5 993, в т.ч. 3006 в группе плацебо, 2987 в группе тиотропия). За 4-х летний период наблюдения произошло снижение риска смерти в группе тиотропия (HR 0,84; 95% ДИ 0,73-0,97). Статистическая значимость наблюдалась в конце периода лечения, определенного протоколом (p=0,034), но не через 30 дней после этого (p=0,086). Для респираторной смерти HR составил 0,86 (95% ДИ 0,68-1,09), при этом произошло значимое снижение риска сердечно-сосудистой смерти на 14% (HR 0,86; 95% ДИ 0,75-0,99). Дополнительный анализ данных показал в группе тиотропия по сравнению с плацебо более позднее возникновение первого события СН, отсутствие связи между применением препарата и аритмиями и ИМ, а продолжение применения тиотропия пациентами, перенесшими сердечно-сосудистые события не было связано с повышенным риском смерти или другими сердечно-сосудистыми событиями [803, 804]. Двойная и тройная ингаляционные терапии среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ также продемонстрировали значимое снижение не только респираторной, но и сердечно-сосудистой смертности [805, 806].

Однако представляется целесообразной более тщательная оценка данных ЭКГ у больных с ХСН и ФП при применении высоких доз β_2-агонистов, а также при первом в жизни пожилого пациента назначении двойной бронхолитической терапии (длительно действующий β_2-агонист + длительно действующий м-холинолитик), хотя надежная доказательная база для этого отсутствует. Кроме того, несмотря на объективную пользу от применения длительно действующих бронхолитиков в терапии ХОБЛ, есть данные о возможной связи применения длительно действующих β_2-агонистов с риском СН, что требует определенной осторожности при их применении у пациентов с СН в анамнезе [807].

Применение препаратов теофиллина у пациентов с ХОБЛ ограничено КР. В случае клинической необходимости применения следует учитывать узкий терапевтический диапазон доз данных препаратов из-за побочных эффектов, особенно проаритмогенного (синусовая и предсердная тахикардии, наджелудочковая экстрасистолия, желудочковые аритмии). Токсический эффект препаратов теофиллина на сердечно-сосудистую систему могут усиливать антигистаминные препараты и антибактериальные средства из группы макролидов, табакокурение, заболевания печени. Рекомендуется мониторировать концентрацию препарата в крови при необходимости его применения.

Системные глюкокортикостероиды (СГКС). Имеются данные, которые указывают на улучшение прогноза пациентов, госпитализированных из-за обострения ХОБЛ, у которых лечение обострения ХОБЛ в стационаре включало применение СГКС, что проявлялось сокращением длительности периода госпитализации, более ранним наступлением ремиссии, снижением риска раннего рецидива обострения, улучшением показателей $ОФВ_1$ и уменьшение признаков гипоксемии. Наибольший положительный эффект от терапии СГКС наблюдался у таких пациентов при уровне эозинофилов крови >2%.

[41] GOLD Report 2024; Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации. Минздрав России. 2021.

[42] Там же.

Таблица 16

Индекс BODE (для расчета прогноза риска смерти от ХОБЛ) [812]

Показатель	0	1	2	3	Балл
$ОФВ_1$ (% от должного)	⩾65	50-64	36-49	⩽35	
Пройденное расстояние за 6 мин (в метрах)	⩾350	250-349	150-249	⩽149	
Шкала одышки mMRC (балл)	0-1	2	3	4	
ИМТ (кг/м^2)	>21	⩽21	–	–	
Индекс BODE (сумма баллов):					

Примечание: для расчета риска смерти от ХОБЛ по индексу BODE набранные баллы по каждому показателю суммируются. *Критерии оценки:* минимальный уровень риска — 0 баллов, максимальный — 10 баллов. Риск смерти возрастает с увеличением общей суммы: 4-х летняя выживаемость пациентов с ХОБЛ при расчётном риске по индексу BODE 1-2 балла составляет 80%; 3-4 балла — 67%; 5-6 баллов — 57%; 7-10 баллов — 18% [812, 813]. ИМТ — индекс массы тела, $ОФВ_1$ — объем форсированного выдоха за 1 секунду.

Однако СГКС у больных ХОБЛ должны применяться только по показаниям и в соответствии с КР[43] из-за высокого риска побочных эффектов: гипокалиемии, нарушений ритма сердца, включая ФП, тромботических осложнений, утраты контроля АГ, СД, прогрессирования остеопороза. Одним из наиболее значимых нежелательных явлений при использовании СГКС считается стероидная миопатия, которая проявляется слабостью мышц, снижением толерантности к физической нагрузке и усугублением дыхательной недостаточности при тяжелом течении ХОБЛ. Применение СГКС должно сопровождаться осуществлением мер профилактики осложнений. С целью снижения риска побочных эффектов рекомендуется избегать использования СГКС в течение длительного периода[44].

Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), в отличие от системных, имеют лучший профиль безопасности, если нет передозировки. Они рекомендуются в составе регулярной терапии при некоторых фенотипах ХОБЛ (у пациентов с эозинофилией периферической крови свыше 300 клеток в 1 мкл, сопутствующей БА и при частых обострениях)[45]. Применение СГКС у пациентов с ХОБЛ не позволяет прогнозировать ответ на ИГКС[46].

Данные исследований демонстрируют, что использование ИГКС у больных ХОБЛ ассоциировано со снижением активности системного воспаления, в некоторых исследованиях отмечается уменьшение проявлений ИБС у больных ХОБЛ, включая уменьшение риска развития ИБС и ИМ [808, 809]. Вероятно, такое протективное действие данной группы ЛС связано и со снижением частоты и тяжести обострений ХОБЛ, которые в свою очередь являются ФР ССЗ. Другим важным фактором, потенциально уменьшающим риск развития или прогрессирования ССО, служит уменьшение легочной гиперинфляции и гипоксемии в связи с лечением ИГКС. Применение таких препаратов с противовоспалительной активностью, как ИГКС и статины, в некоторых исследованиях продемонстрировало снижение риска развития РЛ, однако данные исследований в этом аспекте все же противоречивы [810, 811].

Вазодилататоры для лечения ЛАГ. Оценка эффективности ведения пациентов с ХОБЛ и ЛАГ с применением вазодилататоров привела к двойственным результатам. При изучении влияния ингибиторов фосфодиэстеразы 5 на пациентов с $ОФВ_1$ не ниже 30% от должного было получено улучшение гемодинамических показателей (снижение среднего давления в легочной артерии и сопротивления легочных сосудов, а также увеличение сердечного индекса), индекса BODE (таблица 16) и показателя шкалы mMRC (таблица 15). Однако при исследовании результатов терапии вазодилататорами у пациентов с более тяжелым течением обоих заболеваний, наряду с улучшением показателей гемодинамики, были зафиксированы увеличение гипоксемии и выраженности симптомов, а также — снижение толерантности к физическим нагрузкам [813]. Более положительные результаты были получены при применении антагонистов эндотелиновых рецепторов при ведении пациентов с ХОБЛ и ЛГ [814].

Изучаются возможности иАПФ в замедлении прогрессирования развития эмфиземы легких и аневризмы аорты [815, 816].

Антибактериальная терапия. Пациентам с ХОБЛ в сочетании с бронхоэктазами и наличием частых гнойных обострений в анамнезе рекомендована длительная терапия макролидами, в частности азитромицином в дозировке по 250 мг/сут. или 500 мг 3 дня в неделю. Данные метаанализа указали на снижение частоты обострений на 37% и госпитализаций на 21% у пациентов с ХОБЛ при применении макролидов в течение 3-12 месяцев. Однако

[43] Там же.

[44] GOLD Report 2024.

[45] Там же; Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации. Минздрав России. 2021.

[46] Там же.

подобные режимы терапии не только способствуют формированию резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам, ни и развитию кардио- и ототоксичности, что ограничивает широкое их применение, особенно у пациентов с удлиненным интервалом QT [817]. Пациентам с удлиненным интервалом QT не рекомендуется назначение фторхинолонов, которые могут удлинять интервал QT и при его исходно нормальной длительности.

Другие эффекты препаратов для лечения ХОБЛ. Кандидозное поражение ротовой полости и изменение тембра голоса относятся к нежелательным эффектам применения ИГКС. Изолированное использование ИГКС или в комбинации с длительно действующим β_2-агонистом повышает риск развития остеопороза, переломов, пневмонии. Повышенный риск развития пневмонии относится к класс-эффектам ИГКС. Кроме того, было установлено, что пациенты с заболеваниями бронхолегочной системы, получающие ИГКС, особенно в высоких дозах, имеют повышенный риск развития СД и его прогрессирования [818].

Проведение длительной оксигенотерапии у пациентов с коморбидным течением ХОБЛ, ЛГ и гипоксемией в течение 6 мес. приводило к повышению выживаемости и к снижению среднего давления в легочной артерии предположительно за счёт уменьшения легочной вазоконстрикции, вызванной гипоксией [819]. При этом у пациентов с аналогичными заболеваниями, но уровнем кислорода периферической крови выше порогового значения, длительная оксигенотерапия не влияла на данные показатели [819]

Медикаментозная профилактика ССЗ у больного ХОБЛ с сопутствующей бронхиальной астмой. У больных ХОБЛ с сопутствующей БА могут быть ограничения к использованию препаратов, обладающих способностью блокировать β-адренорецепторы, препаратов АСК и иАПФ, других средств[47]. В случае клинической необходимости назначения пациенту с ХОБЛ и БА препарата, потенциально влияющего на течение астмы, необходима оценка соотношения "риск/польза", применение первой дозы в присутствии врача с наблюдением в течение нескольких часов, более частая оценка динамики симптомов астмы с помощью валидированного вопросника[48], контроль изменений показателей $ОФВ_1$ и данных бронходилатационного теста.

Особенности диспансерного наблюдения и реабилитации. Основная цель ДН больного ХОБЛ — замедление прогрессирования ХОБЛ, профилактика развития обострений и осложнений, а также профилактика, ранняя диагностика и лечение сопутствующих заболеваний, улучшение прогноза и КЖ пациента. Задачами ДН являются модификация ФР (отказ от курения, применение индивидуальных мер защиты от вредных ингаляционных воздействий, в том числе и на рабочем месте, контроль за домашними и промышленными ирритантами, гигиенические мероприятия), оценка состояния больного (физикальный осмотр, лабораторно-инструментальные методы исследования), коррекция терапии при клинической необходимости, реабилитация, вакцинопрофилактика респираторных инфекций, профилактика, ранняя диагностика и лечение сопутствующих заболеваний, информирование пациентов или лиц, ухаживающих за ними, о сущности заболевания, принципах лечения и профилактики, обучение ингаляционной терапии, применению вспомогательного оборудования, средств для лечебной физкультуры и дыхательных тренировок.

Порядок и содержание ДН определяются национальными регламентирующими документами. ДН подлежат пациенты с установленным диагнозом ХОБЛ, независимо от степени тяжести. У каждого пациента с ХОБЛ следует предполагать вероятность ССЗ, других заболеваний, ассоциированных с риском ССЗ и ССО (АГ, гиперлипидемия, ОАС, МС, остеопороз и др.), осуществлять их раннюю диагностику и профилактику.

При ДН необходимо регулярно использовать инструменты оценки выраженности симптомов ХОБЛ, КЖ и прогноза течения заболевания: CAT-тест оценки КЖ больного ХОБЛ (таблица 14), шкалу mMRC (таблица 15), индекс BODE (таблица 16), а также соответствующие инструменты оценки коморбидных ХНИЗ.

На каждом диспансерном приеме также оценивается соответствие медикаментозной терапии актуальным КР и её эффективность. Для оценки эффективности используются такие критерии как частота и тяжесть обострений ХОБЛ, динамика уровня $ОФВ_1$, параметры газового состава крови.

Вакцинопрофилактика респираторных инфекций. Вакцинопрофилактика — важная составляющая ДН пациентов с ХОБЛ и коморбидными ХНИЗ. Примерно половина обострений ХОБЛ связана с респираторной инфекцией, при которой у больных ХОБЛ высок риск летального исхода, как и у пациентов с ССЗ и высоким ССР [820]. COVID-19 также ассоциирована с неблагоприятными исходами и при наличии ХОБЛ, и при ССЗ [821, 822]. Респираторные инфекции в 2 раза повышают риск развития первого ИМ и МИ [823]. Пациенты с ХОБЛ, ССЗ и другими заболеваниями, курильщики, пациенты с несколькими ХНИЗ имеют в несколько раз большую вероятность заболеть

[47] Клинические рекомендации Минздрава России. Бронхиальная астма, 2021. https://spulmo.ru/upload/kr/BA_2021.pdf.

[48] 2023 GINA Main Report.

пневмококковой инфекцией [824], которая может осложняться неблагоприятными событиями, включая ССЗ и ССО [825-827]. Пациентам с ХОБЛ рекомендуется вакцинация против гриппа, пневмококковой инфекции, COVID-19 в соответствии с национальными регламентирующими документами, включая КР[49,50]. CDC США рекомендует и вакцинацию против коклюша, столбняка и дифтерии, если пациент не был привит в подростковом возрасте[51] [828].

Курсы легочной реабилитации рекомендуются пациентам с ХОБЛ, у которых отмечается постоянная одышка, несмотря на использование бронходилататоров (препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей), а также физически малоактивным пациентам с частыми обострениями или непереносимостью физической нагрузки [829, 830].

Критериями эффективности легочной реабилитации являются [829-831]: 1) улучшение переносимости физической нагрузки; 2) уменьшение ощущения одышки; 3) улучшение КЖ, связанного со здоровьем; 4) уменьшение количества и длительности госпитализаций; 5) уменьшение уровня тревоги и депрессии, связанных с ХОБЛ; 6) улучшение выживаемости; 7) улучшение результатов госпитализации по поводу обострений; 8) усиление действия длительно действующих бронходилататоров.

Реабилитация является многокомпонентным подходом. Рекомендуется включать в программу легочной реабилитации психологическую поддержку и борьбу с депрессией, обучение, нутритивную поддержку, индивидуальные занятия лечебной физкультурой [832], а также дренирующие дыхательные упражнения, применение вибрационно-перкуссионных методов при наличии бронхоэктазий и респираторные тренировки с помощью дыхательных тренажеров, включая портативные, которые можно использовать и в домашних условиях. Программа реабилитации, частота и интенсивность занятий подбираются индивидуально для каждого пациента в зависимости от степени тяжести заболевания, сопутствующих ХНИЗ, исходных показателей гемодинамики, сатурации, мышечной силы, физической активности и работоспособности, переносимости физических упражнений. В отечественных и международных рекомендациях подчеркивается, что респираторная реабилитация является одним из наиболее эффективных методов лечения ХОБЛ. Длительность такой программы не установлена, однако считается, что она может продолжаться от 4 до 10 недель [833].

Обучение пациентов улучшает их здоровье, сокращает частоту обращений в отделения неотложной помощи и количество госпитализаций, степень тяжести обострений. Создание индивидуального письменного плана действий, направленного на оказание пациентом самопомощи, приводит к улучшению КЖ и сокращает время выздоровления при обострении в связи с минимизацией задержки начала лечения. Обучение пациентов, наряду с письменными инструкциями по оказанию самопомощи и индивидуальным планом действий, может улучшить исходы обострений.

Исходы и прогноз при ХОБЛ с коморбидностью. Коморбидность зачастую неблагоприятно влияет на исходы ХОБЛ. У пациентов с ХОБЛ и ССЗ, как правило, наблюдается взаимоотягощающее влияние заболеваний друг на друга, что увеличивает риск нетрудоспособности, инвалидизации и смерти. Переносимость физической нагрузки при коморбидности ХОБЛ с ИБС и/или АГ снижается, особенно при одновременном сочетании ХОБЛ + ИБС + АГ + ХСН. Присоединение к ХОБЛ ИБС и/или АГ способствует более быстрому прогрессированию нарушений ФВД, выражающихся в нарастании бронхиальной обструкции [834]. Данный феномен особенно выражен при сочетании ХОБЛ + ИБС + АГ. Замечено, что изменения ФВД происходят однонаправленно и параллельно с изменениями систолической функции миокарда [835].

Повышение сердечных тропонинов у больных с ХОБЛ и повышенным ССР ассоциируется с высоким риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (до 4-кратного) и смерти (до 20-кратного), особенно в период обострения [836, 837].

При СН, сопутствующей ХОБЛ, восьмилетняя смертность выше в семь раз — OR 7,06 (95% ДИ 3,88-12,84), с поправкой на пол и возраст — примерно в 4 раза (OR 3,75; 95% ДИ 1,97-7,15) [838]. Выявлен и повышенный риск смерти от ИМ, ишемического инсульта и внутричерепного кровоизлияния в течение 90 дней от госпитализации по поводу обострения ХОБЛ [839, 840], что еще раз обосновывает чрезвычайную важность профилактики обострений ХОБЛ.

Между заболеваниями периферических артерий и ХОБЛ не было обнаружено статистической взаимосвязи в отношении риска смерти [656]. Напротив, ОАС у пациентов с ХОБЛ приводит к более тяжёлой гипоксемии и увеличивает частоту нарушений ритма сердца, ССО, ЛАГ, риск смерти по сравнению с пациентами только с ОАС или только с ХОБЛ [667, 668].

---

[49] GOLD Report 2024; Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации. Минздрав России. 2021.

[50] Приказ Минздрава России от 06.12.2021 № 1122н "Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок" (Зарегистрирован 20.12.2021 № 66435).

[51] GOLD Report 2024.

Наличие тревоги и депрессии по данным систематического обзора у пациентов с ХОБЛ увеличивают частоту самоубийств в 1,9 раза [742]. Сосуществование когнитивных нарушений и ХОБЛ было связано с повышенным риском госпитализации [759] и увеличением продолжительности госпитализации в связи с обострением [760].

Основными причинами смерти при ХОБЛ являются дыхательная недостаточность (38%), СН (13%), пневмонии (11%), ТЭЛА (10%), нарушения ритма сердца (8%) и рак легких (7%), но соотношение этих причин в разных исследованиях варьируется [841, 842].

ФР смерти у пациентов с обострением ХОБЛ, требующими госпитализации, являются пожилой возраст, высокое $PaCO_2$, прогрессирующая необъяснимая потеря веса, выраженные функциональные нарушения (одышка при самообслуживании, одевании, умывании или принятии пищи) [843-845]. Прогноз у пациентов с ХОБЛ определяется и тяжестью обструкции дыхательных путей. При $ОФВ_1$ в пределах 35-55% пятилетняя смертность составляет 40%, при меньшем $ОФВ_1$ — 55% [846].

Более точное прогнозирование риска смерти у пациентов с ХОБЛ возможно при совокупной оценке ИМТ (B), степени обструкции дыхательных путей (O, т.е. $ОФВ_1$), одышки (D, оценивается по шкале mMRC) и физической работоспособности (E, определяется по результатам теста с 6-мин ходьбой). Все указанные факторы включены в индекс BODE [812] (таблицы 14, 15). Каждый показатель оценивается баллами, которые суммируются. Расчетная 4-х летняя выживаемость пациентов с ХОБЛ по индексу BODE 1-2 балла составляет 80%, 3-4 балла — 67%, 5-6 баллов — 57%, 7-10 баллов — 18% [812]. Кроме того, пожилой возраст, заболевания сердца, анемия, тахикардия в покое, гиперкапния и гипоксемия ухудшают прогноз выживаемости, тогда как хороший ответ на лечение современными ингаляционными препаратами, включенными в КР, улучшает его[52].

2.2. Бронхиальная астма и коморбидность

БА представляет собой гетерогенное заболевание, обычно характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей и такими респираторными симптомами, как свистящее дыхание, одышка, стеснение в груди и кашель, которые меняются с течением времени и по интенсивности, а также вариабельным ограничением воздушного потока, которое позже может стать стойким[53].

БА до настоящего времени является заболеванием с невыясненной этиологией. Однако доказано, что в развитии БА имеют значение экзогенные и эндогенные факторы. Факторами, ассоциированными с развитием БА являются отягощенная наследственность, респираторные вирусы, аллергические заболевания, курение, профессиональные вредные факторы, стресс и эмоциональные нагрузки. Имеется связь между курением родителей, бабушек и развитием БА у ребенка, а также с приемом антибиотиков и парацетамола в раннем детском возрасте, перенесенными пневмониями. Основу патогенетического механизма заболевания составляет воспаление и отек стенки бронха, бронхообструкция[54].

В мире около 300 млн пациентов страдают БА [847], в РФ по данным эпидемиологического исследования GARD (2014 г.) распространенность БА среди взрослых составляет около 6,9% [555], в других странах колеблется от 1 до 21% [848]. Среди женщин астма встречается примерно в 2 раза чаще, чем у мужчин[55]. Бремя БА существенно и многообразно. Заболевание в значительной мере влияет на КЖ больного вплоть до социальных связей (могут быть ограничены), выбора профессии, утраты трудоспособности. Затраты, связанные с БА, довольно велики и растут со степенью тяжести заболевания и обострений [849]. Дополнительный вклад может вносить недостаточная приверженность лечению, ассоциированная с плохим контролем БА, что повышает риск обострений и, соответственно, ведет к увеличению расходов системы здравоохранения [850].

Более половины пациентов с БА имеют сопутствующие заболевания, которые отрицательно влияют на течение БА [851]. Чем старше пациент с БА, тем более вероятно наличие нескольких сопутствующих заболеваний. Наличие множественных ФР различных ХНИЗ может обуславливать мультиморбидность и у относительно молодых пациентов с БА. Сопутствующие заболевания, их плохой контроль связаны с недостаточным контролем БА и приверженностью терапии, более частыми обращениями за медицинской помощью, не только более низким КЖ, но и более высокой смертностью[56] [852]. Характер и частота тех или иных сопутствующих заболеваний при БА отличается от таковых при ХОБЛ, что связывают с существенными различиями данных нозологий по типу воспаления.

У больных БА по данным разных исследований соотношение сопутствующих заболеваний различно. Например, в одном из них частота АГ составила 20,1%, остеоартрита (ОА) — 11,5%, экземы — 11,5%, диспепсии — 10,7%, ХОБЛ — 9,5%, ССЗ оказались наиболее распространены в возрастной группе

[52] Там же; Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации. Минздрав России. 2021.

[53] 2023 GINA Main Report.

[54] Там же.

[55] Там же.

[56] Там же.

старше 75 лет (82,1%) [853]. Распространенность сопутствующих заболеваний выше у пациентов с БА по сравнению с пациентами без БА, по данным метаанализа, ССЗ почти в 2 раза, цереброваскулярной болезни на 44%, ожирения на 51%, АГ на 66%, СД на 25%, других метаболических и эндокринных заболеваний на 60%, психических и неврологических заболеваний на 63%, заболеваний кишечника и мочевыводящих путей почти в 2 раза, рака на 17%, а других заболеваний дыхательной системы — в 5,6 раза [854].

Данных о взаимосвязи БА и ССЗ несколько меньше, чем о связи ССЗ и ХОБЛ. Общими ФР ССЗ и БА являются, как и при ХОБЛ, курение и загрязнение окружающей среды поллютантами/ирритантами, включая профессионально-производственные факторы. Важную роль, как фактору, ассоциированному с БА, с трудностью ее контроля, а также с ССЗ, отводят ожирению[57].

БА часто является компонентом мультиморбидного состояния. При этом сопутствующие астме заболевания могут представлять собой как коморбидности, развившиеся на фоне основной/индексной болезни и имеющие с ней тесную патогенетическую связь, так и быть нозологиями, не связанными с БА общими механизмами. Независимо от этого, сопутствующие заболевания оказывают значительное влияние на течение астмы, подбор фармакологической терапии, пути достижения контроля ее симптомов и прогноз. Поэтому необходимы своевременная диагностика сопутствующих астме патологий и комплексное ведение пациента, учитывающее коморбидности.

2.2.1. Наиболее частые варианты коморбидности при бронхиальной астме

БА и хронические воспалительные заболевания верхних дыхательных путей. По результатам крупных популяционных исследований известно, что наиболее часто БА сочетается со следующими хроническими заболеваниями/состояниями, влияющими на ее контроль: хронические риниты и риносинуситы, назальные полипы, аллергические дерматозы, ожирение, МС, ГЭРБ, ОАС, ХОБЛ, сердечно-сосудистая патология.

БА и хронические риниты и риносинуситы. Риниты и риносинуситы представляют собой группу воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух с многофакторной этиологией. По разным оценкам, данной патологией страдает от 10,9 до 13,4% населения западных стран [855]. В России регистрируется около 10 млн случаев риносинуситов в год. Считается, что риносинуситы находятся в числе десяти наиболее распространенных заболеваний в амбулаторной практике [856]. Распространенность хронических риносинуситов среди пациентов с БА по разным оценкам составляет от 22 до 45% [857], а 10-40% больных с хроническим риносинуситом страдают также БА [858].

БА и аллергический ринит. АР — атопическое (общий иммуноглобулин класса Е (IgE)-опосредованное) воспалительное заболевание слизистой оболочки полости носа, характеризующееся возникновением как минимум двух из следующих симптомов в ответ на контакт с причинно-значимым аллергеном: заложенность носа, ринорея, чихание, зуд в полости носа [859]. Распространенность АР в разных странах колеблется от 4 до 40%, в России этот показатель составляет 10-24% [859, 860].

Эпидемиологические исследования показали, что АР диагностируют у 55-90% больных БА, при этом БА страдают до 40% пациентов с АР[58]. Клинические и патофизиологические исследования убедительно свидетельствуют о том, что АР не только часто сочетается с БА, но и является ФР ее развития, а недостаточный контроль симптомов АР приводит к снижению контроля БА[59]. Сходство анатомического строения слизистой оболочки дыхательных путей предрасполагает к развитию общего типа воспаления [861].

В основе патогенеза АР лежит аллергия немедленного типа. При контакте с причинно-зависимым аллергеном происходит активация Th2-клеток, которые продуцируют ряд цитокинов (ИЛ-4, -5, -6, -10, -13), а также обеспечивают передачу В-лимфоцитам сигнала для индукции синтеза аллерген-специфического IgE. При повторном поступлении в организм аллергена, он связывается с IgE, фиксированными на специализированных рецепторах эозинофилов, базофилов, моноцитов, тучных клеток слизистой оболочки, что приводит через активацию этих рецепторов к секреции медиаторов воспаления — гистамина, лейкотриенов, простагландина D2 и активации плазменных кининов. В результате развивается повышение проницаемости сосудистой стенки, отек, гиперсекреция слизистых желез, сокращение гладкой мускулатуры. В дальнейшем при участии молекул адгезии и хемокинов происходит инфильтрация слизистой оболочки носа воспалительными клетками, которые в свою очередь секретируют провоспалительные медиаторы, таким образом, обеспечивая позднюю фазу аллергического воспаления [859]. Данный механизм Th2-воспаления лежит и в основе патогенеза Т2-эндотипа БА [862].

Помимо перечисленных выше основных симптомов АР, возможны следующие проявления: сни-

[57] Там же.

[58] Аллергический ринит. Клинические рекомендации Российского общества ринологов, 2022.

[59] 2023 GINA Main Report.

жение обоняния, изменение тембра голоса, носовые кровотечения, общая слабость, раздражительность, головные боли, нарушения сна, подавленное настроение. Установлена прямая связь между состоянием психической сферы пациента и степенью тяжести АР. Частые стрессы, депрессивное настроение, мысли о самоубийстве можно рассматривать как факторы, связанные с АР, при учете демографических характеристик и социально-экономического статуса пациента [863]. Зачастую у таких пациентов отмечается и аллергический конъюнктивит. У пациентов с сочетанием БА и АР назальные и глазные симптомы более выражены, чем у больных, страдающих только АР [887, 888]. Эффективное лечение АР способствует улучшению контроля БА[60].

БА и хронический полипозный риносинусит. Хронический полипозный риносинусит (ХПР) — это воспалительное заболевание слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, протекающее с образованием и рецидивирующим ростом полипов [864].

ХПР диагностирован у 1,1% населения в США, в Европе количество таких больных достигает 2,1-4,6% [865, 866], в Китае — 2,2-8% [867]. В России показатель обращаемости за медицинской помощью по поводу полипозного риносинусита составляет 4,9 на 10 000 населения, а количество ежегодно регистрируемых новых случаев — ~70 000 [868].

БА и ринит обычно упоминаются как состояния, которые часто сосуществуют с ХПР. В исследовании более 400 000 пациентов показано, что у пациентов с ХПР была значительно более высокая преморбидная распространенность БА (OR 2,8 [2,3-3,5], p<0,0005), АР (OR 2,6 [2,2-3,1], p<0,0005), хронического ринита (OR 3,5 [2,8-4,4], p<0,0005) и острого риносинусита (OR 2,2 [1,8-2,6], p<0,0005) [869]. В другом исследовании продемонстрировано, что наличие БА увеличивает риск сопутствующего ХПР в 3,5 раза (p<0,001) [870]. У 8,7-26% пациентов с ХПР диагностируется гиперчувствительность к НПВП [871], что является плохим прогностическим фактором, предсказывающим высокую склонность к рецидивам назальных полипов. БА и ХПР при обострении взаимно отягощают друг друга.

Патогенез ХПР сложен и изучен не до конца. Выделяют следующие группы факторов, способствующие развитию этого заболевания: особенности аэродинамики полости носа, аллергические и инфекционные факторы, эндокринный дисбаланс, генетическая предрасположенность. В непосредственных клеточных механизмах патогенеза ХПР ведущую роль играют эозинофилы. Предполагается, что продуцируемые тучными клетками и Th2-лимфоцитами цитокины, в частности ИЛ-5, индуцируют миграцию эозинофилов в слизистую оболочку и их дегрануляцию. Эозинофилы образуют "купол" над областью слизистой оболочки, под которым формируется псевдокиста, из которой затем формируется полип[61] [864].

БА и ХПР входят в "аспириновую триаду", включающую непереносимость АСК и/или других НПВС. Патогенез данного состояния связан с нарушением метаболизма арахидоновой кислоты и перепроизводством лейкотриенов и цистеинил-лейкотриенов, а также недостаточной выработкой простагландина Е2, имеющего противоспалительные эффекты [972].

Для пациентов с аспириновой триадой характерен дебют БА на фоне длительного течения ХПР в 20-25% случаев. При этом и астма, и ХПР характеризуются тяжелым течением, плохо поддающимся медикаментозной терапии, в том числе системными ГКС. Однако определенный успех в контроле хронического риносинусита с назальными полипами может достигаться при применении генно-инженерной биологической таргетной терапии, направленной на Т2-воспаление (омализумаб, меполизумаб, дупилумаб), что улучшает и исходы тяжелой БА[62].

БА и атопический дерматит. Атопический дерматит — мультифакторное генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения[63].

Атопический дерматит или атопическая экзема, является распространенным хроническим воспалительным заболеванием [873], которое, по данным ВОЗ, встречается у более чем 230 млн человек в мире и является четвертой по значимости причиной инвалидности. Распространенность атопического дерматита среди детского населения составляет до 20%, среди взрослого — 2-8% [973]. Атопический дерматит может быть ассоциирован с респираторной аллергией — с АР и БА. Риск развития респираторной аллергии у пациентов, страдающих атопическим дерматитом, составляет по разным данным от 30% до 80%. ~60% пациентов с атопическим дерматитом имеют латентную предрасположенность к развитию БА, а 30-40% пациентов заболевают БА [974, 975]. По данным

[60] Там же.

[61] Полипозный риносинусит. Клинические рекомендации Российского общества ринологов. 2022. http://rhinology.ru/2022/10/01/klinicheskie-rekomendacii-rossijskogo-obshhestva-rinologov-polipoznyj-rinosinusit.

[62] 2023 GINA Main Report.

[63] Клинические рекомендации. Атопический дерматит, 2022. https://www.rodv.ru/klinicheskie-rekomendacii.

систематического обзора у 29,5% детей с атопическим дерматитом в возрасте 6 лет или старше диагностирована БА [976]. Риск развития БА существенно выше у детей с пищевой аллергией и атопическим дерматитом. Пищевая сенсибилизация в раннем возрасте в сочетании с сенсибилизацией к ингаляционным аллергенам значительно повышает риск развития БА в возрасте 7 лет (OR 10,12; 95% ДИ, 3,81-26,88). Риск развития БА у пациентов с атопическим дерматитом связан с очень ранним его началом, тяжелым и персистирующим течением дерматита, высокими уровнями IgE и семейным анамнезом атопии и БА. Согласно концепции "атопического марша", у пациентов с атопическим дерматитом и пищевой аллергией может произойти последовательное развитие других атопических заболеваний — АР и БА на протяжении жизни [977].

В патогенезе атопического дерматита большое значение имеют генетические факторы — наличие мутации гена филаггрина, связанной со снижением функции эпидермального барьера, а также семейный анамнез IgE-опосредованных аллергических заболеваний [978]. В воспалительном процессе при атопическом дерматите, также как при аллергической БА, преобладают механизмы Th2-иммунного ответа с участием ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 и гиперпродукцией IgE [979].

БА и пищевая аллергия. Пищевая аллергия — это вызванная приемом пищевого продукта патологическая реакция, в основе которой лежат иммунные механизмы: специфические IgE-опосредованные реакции, клеточный иммунный ответ (не IgE-опосредованные) или их сочетание — реакции смешанного типа [880].

По данным ВОЗ, проявления пищевой аллергии встречаются в среднем у 2,5% населения. Проблема наиболее актуальна в младенческом и раннем детском возрасте, но встречается и у взрослых[64]. Распространенность доказанной пищевой аллергии в развитых странах среди детей раннего возраста составляет 6-8%, в подростковом возрасте — 2-4%, у взрослых — 2%. Среди детей, страдающих атопическим дерматитом, частота пищевой аллергии превышает 30% [880, 881].

БА и пищевая аллергия взаимосвязаны друг с другом общими патогенетическими механизмами. Пищевая аллергия часто предшествует астме и предрасполагает к ней. Взаимодействие заболеваний варьирует от респираторных симптомов и гиперреактивности бронхов на фоне пищевой анафилаксии до тяжелой астмы, а также тяжелых, иногда летальных, анафилактических реакций [882]. У детей отмечено увеличение сенсибилизации к пище с увеличением тяжести БА [913]. Проблема пищевой аллергии у взрослых больных БА изучена мало и может существенно недооцениваться. При этом пищевая аллергия может вносить вклад в плохой контроль БА у взрослых, вызывать симптомы заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), головные боли, недомогание [881].

Причинно-значимыми аллергенами при пищевой аллергии являются белки пищевых продуктов, способные у генетически предрасположенных людей вызывать активацию Th2-лимфоцитов и гиперпродукцию Ig E. В "большую восьмерку" продуктов, наиболее часто вызывающих аллергические реакции, входят: коровье молоко, куриное яйцо, арахис, орехи, рыба, морепродукты, пшеница и соя [882].

Пациенты с пищевой аллергией и/или атопией чаще, чем в остальной популяции, имеют патологические реакции, вплоть до анафилаксии, на пищевые добавки химического и натурального происхождения, такие как сульфиты, салицилаты, бензойная кислота, аннато (E160b), кармин (E120), шафран, эритритол (ERT), гуаровая камедь (E412), каррагинан и др. Известно, что сульфиты и салицилаты, тартразин и бензойная кислота являются веществами, способными вызвать обострение БА [882]. Следует учитывать наличие пищевой аллергии при ведении пациента с БА.

БА и эозинофильные заболевания ЖКТ. Эозинофильные заболевания ЖКТ представляют собой группу воспалительных заболеваний с неизвестной этиологией и патогенезом, при которых имеет место первичная, не связанная с другими известными причинами, эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки различных отделов ЖКТ.

Наиболее частая локализация эозинофильного поражения ЖКТ — пищевод. Заболеваемость эозинофильным эзофагитом варьирует от низкой — 2,1 случаев на 100 000 населения в год в Нидерландах до довольно высокой — 12,8 случаев на 100 000 человек в год в штате Огайо, США. В исследованиях, посвященных изучению распространенности этого заболевания показано, что она растет в последние десятилетия [884]. Эозинофильный эзофагит клинически проявляется симптомами дисфункции пищевода, сходными с проявлениями ГЭРБ, но не отвечающими на антирефлюксную и антацидную терапию.

Эозинофильный эзофагит часто ассоциирован с БА, АР и атопическим дерматитом. Международные ретроспективные исследования, показали, что 12-68% взрослых с диагнозом эозинофильного эзофагита также страдают и БА[65] [885]. Исследователи предполагают, что такая связь между заболеваниями объясняется общностью механизмов Th2-воспаления [886].

[64] Пищевая аллергия. Клинические рекомендации Союза педиатров России, 2021.

[65] Ronald A Simon, Scott H Sicherer, Anna M Feldweg. Allergic and asthmatic reactions to food additives. www.uptodate.com. Dec 09, 2014.

Долгосрочный прогноз для пациентов с эозинофильным эзофагитом неизвестен, заболевание считают доброкачественным, с хроническим рецидивирующим течением, не связанным с риском малигнизации [887]. Были сообщения о спонтанной ремиссии заболевания у некоторых пациентов, однако риск рецидива не изучен. К осложнениям длительно текущего нелеченного заболевания относят: ремоделирование пищевода, стриктуры пищевода, формирование кольца Шацкого, ахалазию [888].

БА и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. ГЭРБ — это хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся регулярно повторяющимся забросом в пищевод желудочного и в ряде случаев дуоденального содержимого, что приводит к появлению клинических симптомов, ухудшающих КЖ пациентов, к повреждению слизистой оболочки дистального отдела пищевода с развитием в нем дистрофических изменений не ороговевающего многослойного плоского эпителия, катарального или эрозивно-язвенного эзофагита (рефлюкс-эзофагита), а у части больных цилиндроклеточной метаплазии [889].

Распространенность ГЭРБ в популяциях составляет в среднем от 18 до 40% [889], в Азии достигает 10%, а в странах Западной Европы и Северной Америки — 27% [890], в РФ — от 18 до 46% [889]. Примерно 4,6% пациентов с ГЭРБ имеют сопутствующую БА [891]. Распространенность типичных симптомов ГЭРБ (отрыжка и/или регургитация, изжога) среди пациентов с БА варьирует от 33 до 87,3% [892, 893]. В свою очередь ГЭРБ у больных БА может быть следствием самой БА или противоастматической терапии, кашель и одышка могут усугублять ГЭРБ [775].

Тяжесть течения БА и выраженность клинических и эндоскопических признаков ГЭРБ взаимосвязаны[66]. В основе патогенетических механизмов взаимодействия БА и ГЭРБ выделены два основных: микроаспирация и рефлекторное воздействие. Микроаспирация дуоденогастрального содержимого вызывает повреждение бронхов и респираторные симптомы [894]. В основе рефлекторного воздействия лежит непрямой механизм, при котором дистальный рефлюкс пищевода стимулирует блуждающий нерв, способствуя бронхоконстрикции. При ведении пациентов с БА и ГЭРБ требуется контроль обоих заболеваний.

БА и ожирение. У пациентов с БА чаще регистрируют ожирение, чем у пациентов без БА, и среди лиц с ожирением чаще встречаются пациенты с БА. Однако, респираторные симптомы, связанные с ожирением, могут имитировать симптомы БА. Ожирение может приводить как к гиподиагностике, так и гипердиагностике БА[67]. Наличие ожирения способствует более тяжелому течению БА, плохому контролю, риску обострений [895, 896]. Патогенетически БА и ожирение связывают системное воспаление, окислительный стресс, активация макрофагов [897].

Отдельно выделяют фенотип "БА у пациентов с ожирением", характеризующийся другим типом воспалительной реакции (не эозинофильным), более тяжелым течением, резистентностью к обычной терапии, поздним началом и преимущественно развивающимся у лиц женского пола [898]. В основе патофизиологических механизмов фенотипа БА с ожирением лежит системное воспаление, изменение уровней адипокинов и механический стресс [899]. Клетки жировой ткани вырабатывают различные воспалительные цитокины, например, лептин, ФНО-α и ИЛ-6, которые в свою очередь запускают ряд патогенетических механизмов, лежащих в основе метаболических нарушений и ССЗ, а также участвуют в патогенезе бронхообструкции. ИЛ-6 повышен у больных с тяжелой неконтролируемой БА, страдающих ожирением: экспрессия ИЛ-6 в мокроте и его уровень в сыворотке крови не только связаны с обструкцией бронхов и тяжелой БА, но и способствуют развитию резистентности к инсулину, что, в свою очередь, активирует воспаление жировой ткани [900-902]. Кроме того, при ожирении зачастую есть другие заболевания, которые могут дополнительно ухудшать течение БА: ГЭРБ, ОАС и др.[68]. Ожирение, как метаболическое нарушение, повышает риск развития СД и ССЗ у больного БА [239]. Появление гипергликемии повышает риск развития СД и бактериальной инфекции [903]. У пациента с БА и ожирением рекомендуются мероприятия по снижению МТ. В исследованиях отмечают улучшение ФВД и облегчение симптомов БА при снижении МТ даже на 5-10% [904, 905].

БА, метаболический синдром и сахарный диабет. Сведения данного подраздела отчасти перекликаются с предыдущим, поскольку ожирение взаимосвязано с МС и СД.

МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и АГ [239].

МС ассоциирован с развитием хронического системного воспаления низкой степени, которое

[66] Gatto G., Peri V., Guttitta G. Gastroesophageal reflux symptoms and asthma severity: 7th united. Eur. Gastroenterol Week, Roma. Italy. (Abstract P0028). 1999.

[67] 2023 GINA Main Report.

[68] Там же.

признано важным звеном патогенеза многих ХНИЗ, в том числе и БА. В крупном проспективном исследовании с участием >23000 взрослых пациентов было показано, что у больных с МС риск развития БА на 50% выше в течение 11 лет наблюдения по сравнению с лицами, не имеющими данного расстройства. Из всех компонентов МС, наибольший риск развития БА связан с большей окружностью талии (OR 1,62; 95% ДИ 1,36-1,94) и гипергликемией (OR 1,43; 95% ДИ 1,01-2,04) [906, 907].

При СД примерно 80% больных имеют избыточный вес и ожирение, половина — АГ и гиперлипидемию, что связано с риском ССО[69] [908]. Гипергликемия способствует развитию ангиопатии, в том числе капиллярной, интерстициального фиброза, и, как следствие, усугублению бронхиальной обструкции, снижению $ОФВ_1$, ФЖЕЛ, эластичности легочной ткани [909]. При СД2 развивающаяся в результате инсулинорезистентности гиперинсулинемия и повышение продукции инсулиноподобного фактора роста 1 типа (ИРФ-1) могут быть непосредственной причиной повышенной сократимости гладкомышечных волокон дыхательных путей. В исследованиях показано, что даже у пациентов СД без сопутствующей БА показатели ФВД на 3-10% ниже по сравнению с больными без СД [910, 911]. У больных БА следует рассматривать СД, обусловленный регулярным приемом СГКС (стероидный СД), хотя в последние годы данная проблема встречается реже. Наличие СД у пациента с БА требует тщательной оценки комплексной терапии и профилактики обоих заболеваний.

БА и сердечно-сосудистые заболевания. Роль в развитии ССЗ у больных БА могут играть традиционные ФР: наследственная предрасположенность, курение, ожирение, НФА и другие. Патогенетически коморбидность БА с ССЗ обусловлена такими факторами, как системное воспаление, увеличение выработки цитокинов, окислительный стресс, нарушение обмена оксида азота, эндотелиальная дисфункция, которые развиваются на фоне воспаления дыхательных путей; происходит повреждение сосудов, нарушение регуляции тонуса гладкой мускулатуры, изменения функционирования иммунной системы, ремоделирование сосудов и бронхов. Определенную роль играют генетические факторы и, в некоторых случаях, лекарственная терапия. Цитокины, тучные клетки, эозинофилы, фибриноген, С-реактивный белок — не только медиаторы системного воспаления, но и клетки, участвующие в атерогенезе.

БА и артериальная гипертония. Частота сочетания АГ и БА по разным данным колеблется от 6,8% до 76,3%, при этом распространенность АГ у больных с БА выше (38,7%), чем в общей популяции (33,5%) [912]. При БА больные имеют более высокие значения САД и ДАД, а также повышенную вариабельность АД [635, 913]. Наличие АГ ухудшает течение БА и контроль симптомов, в 1,5 раза увеличивается число госпитализаций [914], чаще встречается персистирующее и тяжелое течение БА, повышается смертность.

Легочная ткань участвует в метаболизме серотонина, брадикинина, ацетилхолина, простагландинов. БА способствует замедлению их инактивации, увеличению количества, что нарушает легочную микроциркуляцию. Кроме того, при БА повышается в крови уровень серотонина, простагландинов, катехоламинов, ИЛ-5, ИЛ-8 и ФНО-α, которые имеют вазоконстрикторное влияние, нарушают легочную микроциркуляцию, способствуют развитию АГ [915, 916].

Пациенты с БА, имеющие сопутствующую АГ, как правило, обладают некоторыми фенотипическими особенностями, включая пожилой возраст, позднее начало БА, высокий ИМТ, более высокий уровень ОХС, чем больные АГ без БА [570]. У пожилых пациентов БА чаще сочетается с АГ и депрессией (OR 1,48; 95% ДИ 1,38-1,62 и OR 1,52; 95% ДИ 1,44-1,68, соответственно) [917].

БА и ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда. Согласно исследованиям, ИБС у больных с БА более распространена по сравнению с общей популяцией [918]. По данным крупного российского регистра больных БА, 68% взрослых пациентов с БА имели сопутствующие ССЗ, при этом у 40% регистрировалась стенокардия [919]. В другом исследовании показано, что у больных БА в 2 раза выше риск развития ИБС и инсульта, чем у пациентов без БА [920].

В метаанализе 18 исследований сравнение с группой без БА показало, что у больных БА примерно на треть повышен риск развития ИБС (RR 1,33; 1,19-1,50; I^2=80,3%; p<0,001), ИМ (RR 1,39; 1,16-1,66, I^2=59,3%; p<0,001) и смерти от ССЗ (RR 1,35; 1,15-1,59, I^2=0%; p<0,001). При этом больные с плохо контролируемой БА имеют более высокий риск ССЗ, чем пациенты с контролируемым течением [921].

В исследовании NHANES III распространенность ИБС у больных с наличием аллергических заболеваний оказалась несколько выше по сравнению с пациентами без атопии (4,8% и 3,9%, соответственно) [922]. В крупном популяционном исследовании было показано, что пациенты с атопическим дерматитом и БА имеют высокий риск развития ИМ (скорректированное HR 1,57; 95% ДИ 1,15-2,16) [923].

Патогенетические механизмы, лежащие в основе сочетания БА и ИБС, в настоящее время оста-

[69] Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report, 2020. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Dept of Health and Human Services; 2020.

ются предметом изучения. Предполагается, что в качестве общего механизма выступает системное воспаление, характеризующееся активацией эозинофилов, тучных клеток, цитокинов, в том числе, участвующих в атерогенезе и дестабилизации атеросклеротической бляшки [924, 925].

БА и нарушения ритма сердца. Различные нарушения сердечного ритма при БА диагностируются в 40-90% случаев, особенно при использовании суточного мониторирования ЭКГ. У большинства пациентов выявляется синусовая тахикардия (98% случаев) [926]. В метаанализе 18 исследований было показало, что по сравнению с пациентами без БА у больных БА риск ФП повышен на 70% (RR 1,70; 1,45-2,00, I^2=0%; p<0,001) [921]. В одном популяционном исследовании показано, что у больных с ФП в 1,2 раза чаще развивалась БА независимо от сопутствующих заболеваний и лечения кортикостероидами и бронхолитиками (OR скорректированный 1,2, 95% ДИ 1,109-1,298), однако эти сведения требуют дальнейшего уточнения, возможно, и исключения гиподиагностики БА в прошлом, потенцирования ее развития при использовании определенных препаратов для лечения аритмии [927].

Основной механизм развития нарушений сердечного ритма у больных БА — нарушение легочной вентиляции, преходящая гипоксемия, изменение кислотно-щелочного и электролитного балансов, ведущие к электрической нестабильности миокарда. Развивающаяся при выраженных симптомах БА активация симпато-адреналовая системы с повышением концентрации норадреналина в крови также имеет аритмогенный эффект вследствие развивающейся гипокалиемии и гипомагниемии. Снижение активности парасимпатической нервной системы, преходящая или хроническая гипоксия миокарда вследствие гипоксемии при тяжелом течении БА могут увеличивать вероятность появления тяжелых нарушений сердечного ритма, в том числе фатальных [928]. В тоже время у больных с БА может встречаться синдром удлиненного интервала QT, что связано с повышенным риском сердечных событий (синкопе, "прерванная" или "реанимированная" остановка сердца, внезапная смерть) [929].

Роль в развитии нарушений сердечного ритма при БА могут играть принимаемые для лечения ингаляционные препараты (β_2-агонисты, холинолитики), некоторые антигистаминные средства, используемые для лечения аллергических заболеваний, системные ГКС [948, 930].

Рекомендуется в рутинной практике у пациентов с БА, особенно тяжелого течения и специфическими жалобами ("перебои" в работе сердца, потери сознания), шире использовать методы диагностики нарушения ритма сердца, включая длительное мониторирование ЭКГ.

БА и хроническая сердечная недостаточность. Распространенность ХСН у больных с БА, согласно российским и зарубежным исследованиям, составляет ~20% [914, 930, 931]. У больных БА по сравнению с пациентами без этого заболевания риск ХСН примерно в 2 раза выше (RR 2,10; 1,98-2,22, I^2=17,4%; p<0,001) [921, 931]. В крупном исследовании было показано, что по сравнению с контрольной группой риск СН повышен у больных БА с поздним дебютом (HR 1,5; 95% ДИ 1,1-2,2; p=0,02) и, особенно, с БА, развившейся в детском возрасте (HR 2,2; 95% ДИ 1,4-3,4; p<0,001) [932]. Длительное персистирующее воспаление, коморбидные АГ, ИБС и другие ССЗ, ожирение, ОАС, тяжелая бронхиальная обструкция являются основными патогенетическими механизмами ремоделирования миокарда, формирования ХСН, повышения давления в легочной артерии. Важно отметить, что, согласно документу GINA, признаки ЛГ по данным КТ органов грудной клетки служат признаком, патогномоничным для ХОБЛ[70]. Своевременная диагностика ХСН у пациентов с БА весьма важна и должна осуществляться в рутинной практике с целью раннего вмешательства для улучшения прогноза больного.

БА и обструктивное апноэ сна. Единичный эпизод ОАС — это временное полное прекращение или нарушение респираторного потока воздуха при сохранном дыхательном усилии длительностью не менее 10 секунд вследствие нарушения проходимости верхних дыхательных путей, характеризующееся снижением респираторного потока на 50% и более от исходного уровня и/или снижением респираторного потока <50% от исходного уровня, сопровождающимся падением сатурации крови на 4% или пробуждением. ОАС — это повторные эпизоды апноэ в количестве 5 или более в час, происходящие во время сна и связанные с обструкцией верхних дыхательных путей [933].

ОАС ведет к увеличению заболеваемости и смертности от ССЗ и несчастных случаев вследствие усталости в 3-5 раз. На фоне ОАС многие ХНИЗ протекают в более тяжелой форме. ОАС может усиливать проявления депрессии и синдрома хронической усталости [934]. ОАС у пациентов с БА встречается в 2-3 раза чаще, чем у пациентов без астмы [935]. Вероятность наличия ОАС прямо растет в зависимости от длительности анамнеза астмы. ОАС встречается у пациентов с БА разной степени тяжести, при этом у пациентов с трудно контролируемой астмой выявляется практически в 100% случаев [936]. Общими ФР БА и ОАС являются воспаление, ожирение, ринит и ГЭРБ, отягощающие течение первых двух заболеваний [937, 938]. Наличие связи между ОАС и тяжелым течени-

[70] 2023 GINA Main Report.

ем астмы с частыми обострениями, выраженными дневными и ночными симптомами, высокой потребностью в быстродействующих бронходилататорах и низким КЖ показано во многих исследованиях [938-941].

Отдельно у больных с БА рассматривают ночную гиповентиляцию, приводящую к гипоксемии, и, как правило, ассоциированную с ожирением [942]. И ОАС, и ночная гиповентиляция у больных БА могут усугубляться при развитии респираторной инфекции, интоксикациях, вследствие иных причин, что может требовать назначения или коррекции режимов респираторной поддержки.

В рутинной практике у больных БА следует своевременно диагностировать нарушения дыхания во время сна, требующие лечения.

БА и остеопороз. Остеопороз — метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани и, как следствие, переломами при минимальной травме. В России среди лиц в возрасте 50 лет и старше остеопороз выявляется у 34% женщин и 27% мужчин, а частота остеопении составляет 43 и 44%, соответственно. Частота остеопороза увеличивается с возрастом [943]. БА является одним из тех заболеваний, которое связано с риском развития остеопороза. Остеопороз и БА имеют общие ФР (женский пол, НФА). У больных БА в развитии остеопороза могут играть роль низкий уровень витамина Д, частое использование СГКС, высокие дозы ИГКС.

Доказано, что ИГКС имеют меньшее влияние на МПК, чем длительный прием системных ГКС. По данным исследований, у больных БА и ХОБЛ прием ИГКС в средних терапевтических дозах в течение 2-3 лет не приводил к снижению плотности костной ткани, а при применении высоких доз отмечалось изменение маркеров костного обмена без снижения плотности костной ткани [944]. В одном из популяционных исследований частота переломов верхних конечностей возрастала на 12% с каждым увеличением дозы ИГКС на 1000 мкг/сут. (средний возраст пациентов составлял 81 год), RR переломов шейки бедра увеличивался на 61% при использовании дозы свыше 2000 мкг/сут. [945].

ГКС подавляют образование и активность остеобластов через уменьшение синтеза простагландина Е2, увеличивается остеокласт-опосредованная резорбция костной ткани, увеличивается выведение кальция из организма, снижается содержание активных форм метаболитов витамина Д и витамин-Д-связанного белка [946]. Стероидный остеопороз у больных БА последние годы относительно редок в связи с активным развитием и применением ИГКС, появлением генно-инженерной биологической терапии БА, что существенно снизило применение СГКС. Для развития стероидного остеопороза при БА важное значение имеет суммарная доза ГКС, длительность применения СГКС. Важно то, что стероидный остеопороз можно предупредить и он является обратимым, что обуславливает необходимость профилактики и раннего начала терапии этого заболевания.

БА и дефицит витамина Д. Витамин Д играет важнейшую роль в регулировании обмена кальция в организме и ремоделировании костной ткани, оказывает модулирующее действие на врожденный и адаптивный иммунитет, что частично объясняет его связь с воспалением, наблюдаемым при БА, и ремоделированием гладких мышц бронхов. Вопрос о точных механизмах снижения уровня витамина Д у больных БА до настоящего времени остается открытым, также не выяснено, развивается ли более тяжелое течение астмы в связи с гиповитаминозом Д или наоборот, уровни витамина Д снижаются вследствие тяжелого течения БА. В нескольких исследованиях показано, что низкий уровень уровень витамина Д в сыворотке крови связан с нарушением функции легких, высокой частотой обострений и снижением ответа на ГКС[71] [947].

Прием витамина Д может снижать вероятность обострений БА, требующих назначения СГКС, и улучшать контроль симптомов заболевания при исходном уровне 25(OH)D <25-30 нмоль/л[72] [948, 949]. Следует отметить, что обзор, представленный в базе данных Cochrane в 2023 г., не находит доказательств, подтверждающих роль добавки витамина Д в пищу или его гидроксилированных метаболитов в снижении риска обострений астмы или улучшении ее контроля. По мнению авторов, пациенты с тяжелой БА и с исходной концентрацией 25(OH)D <25 нмоль/л в исследованиях были представлены плохо, что обуславливает необходимость дальнейших работ в этой области. Было лишь одно исследование по изучению эффектов кальцидиола с положительными результатами [950]. По-видимому, в настоящее время следует рекомендовать прием витамина Д больным БА при его низком уровне, в первую очередь, с целью профилактики остеопороза. Кроме того, следует учитывать другие ФР дефицита витамина Д, например, курение, оба широко распространены в популяциях [951].

БА, депрессия и тревожные расстройства. Депрессивное расстройство характеризуется длительными периодами подавленного настроения либо утраты интереса к привычной деятельности или способности получать от нее удовольствие. По данным ВОЗ, ~5% взрослого населения мира страдают депрессией[73].

---

[71] Там же.

[72] Там же.

[73] https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/depression.

Тревога — это отрицательно окрашенная эмоция, выражающая ощущение неопределенности, ожидание негативных событий, трудноопределимые предчувствия. Тревожные расстройства включают генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство, агорафобию, специфические фобии и социальное тревожное расстройство. Длительность тревожного состояния составляет как минимум 6 мес., оно не поддается сознательному контролю со стороны пациента и может приводить к выраженной дезадаптации и повышенному суицидальному риску [952].

Тревожные расстройства и депрессия у пациентов с БА встречаются чаще, чем в общей популяции: по данным разных исследований при БА их распространенность составляет от 16 до 52%, а шансы наличия данных расстройств у больных БА повышены в 2 и более раз [953, 954]. Депрессивное и тревожное расстройства ухудшают контроль симптомов БА и КЖ пациентов, снижают приверженность к лечению, являются факторами, ассоциированными с обострениями, обращениями к врачу и госпитализацией по поводу БА, коррелирует со степенью тяжести заболевания [955]. Наличие тревоги или депрессии способно повлиять на особенности информирования врача пациентом о симптомах БА. Данная патология часто остается нераспознанной, а панические атаки могут восприниматься как астма. Эксперты комитета GINA полагают, что оценка ментального здоровья у пациентов с симптомами тревоги или депрессии, является важной частью ведения больного БА для исключения влияния стресса на течение заболевания. Обследование у профильных специалистов и адекватную терапию получают <15% больных с БА и психическими расстройствами [956]. Рекомендуется при симптомах тревоги или депрессии использовать известные валидированные вопросники, так как специально созданных для пациентов с БА в настоящее время нет[74].

2.2.2. Особенности ведения пациентов с бронхиальной астмой и коморбидностью

Коморбидность у пожилых пациентов с БА. В старших возрастных группах пациентов более выражены коморбидность и мультиморбидность ХНИЗ. Рекомендуется учитывать, что пожилые пациенты могут не сообщать о симптомах БА, считать нарушения дыхания характеристикой возраста или коморбидности (ССЗ, ожирение). Наличие артритов, неврологических нарушений, мышечной слабости, нарушений зрения, слабого вдоха может создавать трудности в применении ингаляторов. БА у пожилых характеризуется более высокой частотой госпитализаций. Коморбидность и мультиморбидность у пожилых пациентов с БА являются предиктором неблагоприятного прогноза при острых респираторных инфекциях (ОРИ), COVID-19 [957]. У пожилых пациентов чаще развиваются побочные эффекты β_2-агонистов, ГКС, теофиллина[75] [958-960].

Особенности диагностического поиска коморбидности при БА

Аллергический ринит. У пациентов с БА следует учитывать наличие жалоб на ежедневно проявляющиеся два или более из следующих симптомов: заложенность носа, водянистые выделения из носа, чихание и зуд в полости носа. Для АР характерны следующие физикальные данные: затруднение носового дыхания и/или дыхание через рот, отечность и гиперемия кожи над верхней губой и крыльев носа.

Лабораторные данные, указывающие на наличие у пациента с АР: эозинофилия крови, эозинофилия носового секрета по данным цитологического исследования смывов из носоглотки, повышенный уровень IgE) и/или аллерген-специфических IgE.

Инструментальные методы, необходимые для установления диагноза АР, включают: риноскопию и эндоскопию носоглотки, при которых выявляются отечность носовых раковин, цианотичность и пятнистость слизистой оболочки носа, наличие пенистого секрета; рентгенографию околоносовых пазух, аллергологические кожные пробы для выявления причинно-значимых аллергенов [859, 860].

Больных АР следует опрашивать на наличие симптомов БА, исследовать ФВД с бронходилатационным тестом, в том числе для выявления латентной бронхиальной обструкции.

Хронический полипозный риносинусит. Диагностика ХПР основывается на обнаружении полипов в полости носа при риноскопии и эндоскопии носоглотки, КТ околоносовых пазух; проводится гистологическое исследование ткани полипов[76].

Атопический дерматит. Диагностика атопического дерматита базируется на оценке клинических проявлений, которые разделены на большие (основные) и малые (дополнительные) критерии. Необходимо сочетание трех больших и не менее трех дополнительных критериев. К большим критериям относятся: кожный зуд, типичная морфология и локализация высыпаний, хроническое рецидивирующее течение и наличие семейного или личного анамнеза по другим атопическим заболеваниям. Дополнительные критерии включают сухость кожи, локализацию высыпаний на конечностях, гиперлинеарность ладоней и подошв, повышение содержания общего и аллерген-специфического IgE в сы-

[74] 2023 GINA Main Report.

[75] Там же.

[76] Полипозный риносинусит. Клинические рекомендации Российского общества ринологов, 2022. http://rhinology.ru/2022/10/01/klinicheskie-rekomendacii-rossijskogo-obshhestva-rinologov-polipoznyj-rinosinusit.

воротке крови, рецидивирующий конъюнктивит, хейлит, пищевые непереносимости, зуд при повышенном потоотделении, а также при воздействии провоцирующих факторов и др.

Пациентам с сочетанием атопического дерматита и какого-либо другого аллергического заболевания, в том числе БА, рекомендуется проводить аллергологическое обследование для выявления причинных аллергенов и подтверждения аллергической природы заболевания: определение уровней специфических IgE в крови и/или проведение кожных аллергологических проб[77].

Пищевая аллергия. При диагностике пищевой аллергии учитывается связь возникновения жалоб с употреблением определенных продуктов, воспроизводимость этих реакций, семейный и личный анамнез аллергических заболеваний. Оценивается наличие следующих проявлений при употреблении возможных причинно-значимых аллергенов: крапивница и другие кожные проявления, отек Квинке, симптомы БА, гастроинтестинальные симптомы (тошнота, рвота, боли в животе, диарея, наличие крови и слизи в стуле), ринит, конъюнктивит, анафилаксия. Лабораторные и инструментальные методы диагностики пищевой аллергии включают общий анализ крови для оценки уровня эозинофилов, определение общего и аллерген-специфического IgE в сыворотке крови, уровня эозинофильного катионного белка, проведение кожных аллергологических проб. Большое значение для выявления причинно-связанных аллергенов, особенно в случае не-IgE-опосредованной пищевой аллергии имеют пробная элиминационная и пробная провокационная диеты[78].

Эозинофильный эзофагит. Больные с Т2-эндотипом БА, особенно имеющие другие аллергические заболевания, предъявляющие упорные жалобы, свидетельствующие о дисфункции пищевода, требуют обследования для исключения у них эозинофильного эзофагита. Пациенты с эозинофильным эзофагитом на начальных стадиях заболевания предъявляют жалобы, сходные с таковыми при ГЭРБ — отрыжка, изжога, боли за грудиной. Настораживающим в отношении эозинофильного эзофагита признаком является отсутствие значимого эффекта от антисекреторной и антацидной терапии, наличие связи появления симптоматики с употреблением определенных продуктов. В дальнейшем при усилении воспаления и образовании стриктур пищевода на первый план выходят жалобы на дисфагию, задержку пищи в пищеводе, интенсивные боли и жжение за грудиной.

Лабораторные методы исследования, включающие общий анализ крови и определение уровня общего IgE и аллерген-специфических IgE, используются для диагностики эозинофильного эзофагита, однако результаты их не имеют решающего значения, так как известно, что в части случаев эозинофильного эзофагита не наблюдается эозинофилии и повышения IgE в крови.

Инструментальные методы включают эзофагогастродуоденоскопию с обязательной биопсией слизистой пищевода из нескольких участков. Макроскопически картина эозинофильного эзофагита очень вариабельна — от интактной слизистой до наличия диффузного поражения с образованием изъязвлений и стриктур. Однако выделяют и патогномоничные эндоскопические признаки: наличие фиксированных концентрических сужений пищевода, продольной линейной исчерченности, белесоватых участков экссудативного налета на поверхности слизистой оболочки [961].

При гистологическом исследовании слизистой оболочки при эозинофильном эзофагите на всем протяжении пищевода обнаруживается массивная интраэпителиальная инфильтрация эозинофилами >15 в одном поле зрения, гиперплазия клеток базального слоя, на поздних стадиях — фиброз. Дополнительным диагностическим признаком является разрешение инфильтрации эозинофилами при переходе пациента на аналлергенную диету с полной заменой белка на аминокислотные комплексы [962].

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Диагностика ГЭРБ основывается на оценке типичных жалоб на изжогу, регургитацию, некардиальные боли в грудной клетке, дисфагию и одинофагию, а также внепищеводных проявлений — осиплость и изменение тембра голоса, першение в горле, халитоз, эрозии эмали зубов, сухой кашель и приступы удушья, провоцируемые рефлюксом. Диагноз должен быть подтвержден данными инструментальных методов исследования — эзофагогастродуоденоскопией с биопсией слизистой оболочки нижней трети пищевода, суточной pH-метрией. При эзофагогастродуоденоскопии обнаруживается рефлюкс-эзофагит различной степени тяжести от катарального до эрозивно-язвенного, а также возможные осложнения ГЭРБ — стриктуры пищевода и пищевод Баррета [776].

Ожирение. Гипердиагностика БА у пациентов с ожирением может достигать 30%. Не исключена и гиподиагностика БА у больных ожирением. Необходимо у пациентов с ожирением при подозрении на БА доказать вариабельность обструкции дыхательных путей для верификации данного заболевания. Кроме того, при ожирении следует дифференцировать симптомы БА от симптомов, свя-

[77] Атопический дерматит. Клинические рекомендации, 2022. https://www.rodv.ru/klinicheskie-rekomendacii.

[78] Пищевая аллергия. Клинические рекомендации Союза педиатров России, 2021.

занных с механической рестрикцией дыхательных путей и/или ОАС, а также с симптомами астмы физического усилия[79].

Изменения биомеханики дыхания, связанные с ожирением, ведут к изменению ФВД, что необходимо учитывать при проведении спирометрии. Установлено, что при ожирении снижаются функциональная остаточная емкость легких, резервный объем выдоха, жизненная емкость легких. $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ обычно незначительно снижены, а их соотношение остается в пределах нормальных значений, исключение составляют пациенты с морбидным ожирением, у которых данные показатели также значительно изменены [963].

Метаболический синдром и сахарный диабет. Диагностика МС и СД у больных БА осуществляется в соответствии с актуальными КР. Следует учесть возможную роль в развитии СД регулярного приема СГКС и длительного приема больших доз ИГКС, возможный их вклад в трудности контроля СД.

Артериальная гипертония. Особенности диагностики АГ у больных БА и БА у больных АГ отсутствуют. Однако следует учитывать возможность гипердиагностики БА у больных АГ при АНТ иАПФ ("брадикининовый кашель"), ББ (бронхоконстрикция) без надлежащей верификации диагноза.

Ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда. Диагностика ИБС у больных БА может оказаться несвоевременной и привести к развитию ССО (острого ИМ, ХСН). Такие симптомы, как приступообразная одышка/удушье и чувство сдавления в груди, т.е. часть из симптомов БА, характеризующейся вариабельностью выраженности проявлений, могут не рассматриваться в качестве эквивалентов стенокардии. У пациентов с БА следует оценивать факторы ССР, проводить соответствующее обследование для ранней диагностики ИБС, включающее дифференциальную диагностику симптомов, анализ данных ЭКГ, в том числе мониторирование ЭКГ по Холтеру, пробы с физической нагрузкой, включая спироэргометрию, стресс-ЭхоКГ и другие, согласно КР.

При оценке данных ФВД для диагностики БА у больных в ранние сроки после ОКС, ИМ, у больных ИБС, осложненной ХСН, важно учитывать возможность выявления обструктивных и рестриктивных нарушений, связанных с гемодинамическими изменениями в легких [964].

Нарушения ритма сердца. Учитывая высокую распространенность нарушений ритма сердца у больных БА и связанные с возникновением аритмий риски, необходимо своевременное выявление данной патологии. Для ранней диагностики нарушений ритма сердца у пациентов с БА используется мониторирование ЭКГ [965].

Хроническая сердечная недостаточность. Респираторные симптомы ХСН и БА во многом схожи: одышка, сухой кашель, сухие хрипы при интерстициальном отеке легких, что может вызвать диагностические затруднения. Для выявления ХСН и определения вклада ХСН в тяжесть респираторных симптомов необходим тщательный сбор анамнеза и детализация жалоб с выделением возможных триггеров ухудшения, условий возникновения и купирования одышки, оценка физикальных данных: расширение границ сердца, появление патологических тонов и шумов при аускультации сердца, периферически отеки, набухание шейных вен и другие. Значительную помощь в диагностике ХСН у пациентов с БА оказывают лабораторные методы исследования — определение уровня NT-proBNP, а также данные инструментальных методов — ЭхоКГ, обзорной рентгенографии органов грудной клетки.

Остеопороз и дефицит витамина Д. До развития патологического перелома остеопороз зачастую не имеет клинических проявлений, но наличие единственного перелома тела позвонка повышает риск последующих переломов позвонков в 3-5 раз, а риск переломов бедренной кости и другой локализации в 2-3 раза. В перечень заболеваний и состояний, которые могут привести к развитию вторичного остеопороза включен дефицит витамина Д и прием ГКС в суммарной дозе ⩾5 мг/сут преднизолона или эквивалентной дозы в течение ⩾3 мес. независимо от давности [966]. Диагностика остеопении и остеопороза должна носить "превентивный" характер у пациентов с БА, получающих высокие дозы ИГКС или частые курсы СГКС.

Кроме того, для выявления среди других пациентов с БА группы риска остеопороза, которой необходимо проведение лабораторных и инструментальных методов его диагностики, используется алгоритм FRAX (Fracture Risk Assessment Tool), позволяющий оценить индивидуальную 10-летнюю вероятность низкотравматического перелома. FRAX одобрен ВОЗ и доступен в качестве бесплатного ресурса (для РФ https://frax.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=rs) [943].

Для диагностики остеопороза применяют лабораторные методы исследования: исследование уровней кальция, фосфора крови, щелочной фосфатазы, маркеров костного ремоделирования (С-концевого телопептида коллагена, N-терминального пропептида проколлагена 1 типа, остеокальцина крови). Инструментальные методы включают рентгенографию позвоночника грудного и поясничного отделов (Th4-L5) в боковой проекции пациентам с жалобами на боли в спине для выявления компрессионных переломов тел

[79] 2023 GINA Main Report.

позвонков, особенно получающих терапию ГКС, рентгеноденситометрию поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости. Лицам с индивидуальной 10-летней вероятностью переломов (FRAX) в интервале между низкой и высокой рекомендовано проведение двухэнергетической рентгеновской денситометрии (ДРА). Для определения уровня витамина Д в организме используется анализ крови на 25-гидроксикальциферол (25-(OH)D).

Нарушения дыхания во сне. Для выявления больных с высокой вероятностью ОАС необходимо тщательно собрать анамнез, ориентируясь на характерные жалобы. Для ОАС характерны две группы симптомов: 1) проявляющиеся во сне громкий храп, остановки дыхания, беспокойный сон, пробуждения с чувством удушья, потливость, частые позывы на мочеиспускание, изжога; 2) отмечаемые во время бодрствования утомляемость, утренние головные боли, дневная сонливость, снижение памяти и концентрации внимания, перепады настроения, снижение либидо, изжога. При выявлении данных жалоб в отсутствие других причин для их появления необходимо направить пациента на консультацию и инструментальное обследование к сомнологу (полисомнография, кардиореспираторное мониторирование во время ночного сна) [934].

Диагностика депрессии и тревожных расстройств основана на тщательной оценке специфических жалоб и данных анамнеза, выявлении психических и соматических симптомов, соответствующих критериям данных расстройств и должна осуществляться психиатром. На этапе ПМСП возможно использование валидированных специализированных шкал и вопросников для выявления пациентов, нуждающихся в дальнейшем обследовании.

Особенности лечения и профилактики БА у пациентов с коморбидностью

Аллергический ринит. Единство патогенетических механизмов определяет сходство терапии АР и БА. Рациональное своевременное медикаментозное лечение АР, в особенности, патогенетическая терапия интраназальными ГКС, позитивно сказывается как на течении АР, так и на глазных проявлениях аллергии, и течении БА[80]. Учитывая мультисимптомность аллергии, лечение и ДН больных АР и БА должно проводиться с участием аллерголога, оториноларинголога, пульмонолога, офтальмолога.

Лечение АР включает медикаментозную терапию, элиминацию аллергенов, аллерген-специфическую иммунотерапию и зависит от степени тяжести аллергического ринита, эффективности препаратов первоначальной терапии. Медикаментозное лечение АР проводится с использованием пероральных H_1-блокаторов II поколения, интраназальных H_1-блокаторов и препаратов кромоглициевой кислоты, пероральных антагонистов лейкотриеновых рецепторов (в том числе в комбинации с H_1-блокатором), интраназальных ГКС (в том числе в комбинации с H_1-блокатором).

У коморбидных пациентов следует учесть, что может быть ограничено применение H_1-блокаторов при почечной и печеночной недостаточности, удлинении интервала QT, гипокалиемии, эпилепсии, в пожилом возрасте, при наличии факторов, предрасполагающих к задержке мочи, а также прием этих препаратов может сопровождаться тахикардией. Назначение антагониста лейкотриеновых рецепторов монтелукаста по данным документа GINA, ссылающегося на сведения 2020 г. CDC США, следует рассматривать после оценки риска нейропсихиатрических событий (нарушений сна, поведенческих реакций) и перед применением ЛП предупреждать об этом пациента или ухаживающих за ним лиц[81,82].

Препаратами скорой помощи являются интраназальные адреномиметики (деконгестанты) и СГКС. Деконгестанты используют при обострении АР с выраженной назальной обструкцией курсами от 3-х до 7 дней, т.к. может возникать тахифилаксия, медикаментозный ринит, при длительном применении и в больших дозах — нарушения ритма сердца, повышение АД, ухудшение контроля АД у больных АГ. Считается, что применение комбинированных ЛП деконгестант+H_1-блокатор позволяет снизить дозу адреномиметика и повысить эффективность лечения назальной обструкции. Однако курс такой терапии не должен быть >7 дней. Показания для назначения, дозы и длительность приема пероральных СГКС определяются врачом индивидуально с учетом всех сопутствующих заболеваний.

При тяжелом персистирующем течении АР, и неэффективности комбинированной терапии перечисленными группами ЛП рассматривают назначение омализумаба, операцию на нижних носовых раковинах вне сезона пыления причинно-значимых аллергенов [858, 860].

К элиминационным мероприятиям относят исключение контакта с причинно-значимым аллергеном (использование специальных фильтров, ежедневная влажная уборка, исключение контакта с домашними животными, переезд на время

[80] Аллергический ринит. Клинические рекомендации российского общества ринологов, 2022.

[81] 2023 GINA Main Report.

[82] U. S. Food and Drug Administration. FDA requires Boxed Warning about serious mental health side effects for asthma and allergy drug montelukast (Singulair); advises restricting use for allergic rhinitis. FDA; 2020. Доступно по ссылке https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-boxed-warning-about-serious-mental-health-side-effects-asthma-and-allergy-drug.

цветения причинно-значимых растений в другую климатическую зону и т.д.), использование препаратов для увлажнения и защиты слизистой оболочки носа.

Проведение аллерген-специфической иммунотерапии позволяет предупредить трансформацию АР в БА, предупредить расширение спектра аллергенов, к которым формируется повышенная чувствительность пациента. В документе GINA 2023 г. эксперты отмечают, что идет пересмотр рекомендаций по аллерген-специфической иммунотерапии для пациентов с БА и они будут опубликованы позже[83]. Согласно российским КР по аллерген-специфической иммунотерапии ее проводят в период ремиссии АР при легкой БА и средней степени тяжести, контролируемых терапией[84,85] [858]. Лечение осуществляют оториноларинголог, аллерголог-иммунолог.

Хронический полипозный риносинусит. Лечение ХПР сочетает хирургические вмешательства и длительную медикаментозную терапию: интраназальные ГКС, размещение имплантатов с кортикостероидным покрытием в решетчатом лабиринте у пациентов с рецидивирующим полипозом после хирургического вмешательства, короткие курсы СГКС, ирригационная терапия. При непереносимости назальных ГКС возможно назначение антилейкотриеновых препаратов. Деконгестанты не улучшают симптомы. Иногда в специализированных стационарах используется десенситизация к аспирину и НПВС при их непереносимости, что может улучшать контроль симптомов и ХПР, и БА.

При инфекции возможно применение курса топического и/или системного антибиотика с учетом спектра чувствительности микроорганизма. В некоторых случаях назначают дополнительную длительную системную терапию макролидным антибиотиком в низких дозах (более 3-х мес) с иммуномодулирующей целью до и после хирургического лечения ХПР, что может помочь лучшему контролю роста полипов после операции. Однако применение макролидов ограничено из-за кардио- и ототоксичности, других возможных побочных эффектов.

При тяжелом течении ХПР, несмотря на проводимое лечение, рассматривают применение терапии моноклональными антителами (дупилумаб, омализумаб, меполизумаб). Сочетание ХПР с БА является одним из критериев необходимости такого лечения. Эффективное лечение и поддержание длительной ремиссии ХПР может способствовать лучшему контролю БА[86]. Лечение осуществляют оториноларинголог, аллерголог-иммунолог.

Атопический дерматит. Лечение атопического дерматита включает немедикаментозные методы (диетотерапия, фототерапия), аллерген-специфическую иммунотерапию, медикаментозную терапию и зависит от степени тяжести. Медикаментозное лечение предусматривает использование наружных средств (эмоленты, топические ГКС, топические ингибиторы кальциневрина (пимекролимус, такролимус), другие средства для лечения заболеваний кожи) и препаратов системного действия (H_1-блокаторы, селективные иммунодепрессанты аброцитиниб, барицитиниб, дупилумаб, упадацитиниб, циклоспорин, СГКС). К методам местного воздействия относят ультрафиолетовое облучение. При присоединении бактериальной/грибковой инфекции назначают местные и системные антибиотики, местные антисептики и другие препараты. Значительные преимущества для пациентов с атопическим дерматитом средней и тяжелой степени, имеющих БА, другие аллергические заболевания может иметь раннее начало таргетной терапии дупилумабом, направленной на общий патогенетический механизм[87] [967]. В лечении участвуют дерматолог и аллерголог-иммунолог.

Пищевая аллергия. Важнейшим условием успешной терапии пищевой аллергии является элиминация идентифицированных причинно-значимых аллергенов из рациона питания, однако это не означает их полного исключения, рекомендуется использование в таких низких дозах, гипоаллергенных формах, в подогретом или приготовленном виде, которые не провоцируют симптомы пищевой аллергии [880]. Аллерген-специфическая иммунотерапия при пищевой аллергии в рутинной практике не рекомендуется. Медикаментозная терапия пищевой аллергии включает ситуационное использование системных и местных антигистаминных средств для снятия остро возникших нежизнеугрожающих симптомов, с профилактической целью терапия этими препаратами не рекомендуется [879, 880]. В лечении участвует аллерголог-иммунолог, при необходимости — диетолог.

Эозинофильный эзофагит. Немедикаментозная терапия эозинофильного эзофагита представляет собой элиминационную (при выявлении причинно-значимых аллергенов) или гипоаллергенную диету (замена диетического белка на ами-

[83] 2023 GINA Main Report.

[84] Бронхиальная астма. Клинические рекомендации Минздрава России, 2021. https://spulmo.ru/upload/kr/BA_2021.pdf.

[85] Федеральные клинические рекомендации по проведению аллерген-специфической иммунотерапии. 2013. РААКИ.

[86] Полипозный риносинусит. Клинические рекомендации Российского общества ринологов, 2022. http://rhinology.ru/2022/10/01/klinicheskie-rekomendacii-rossijskogo-obshhestva-rinologov-polipoznyj-rinosinusit.

[87] Атопический дерматит. Клинические рекомендации, 2022. https://www.rodv.ru/klinicheskie-rekomendacii.

нокислотный эквивалент или глубокие гидролизаты белка).

Медикаментозная терапия включает применение ИПП, топических ГКС (флютиказон, будесонид) [960, 968]. В качестве потенциального подхода к лечению эозинофильного эзофагита изучается применение моноклональных антител к IgE (омализумаб) и антител (IgG4), блокирующих передачу сигналов ИЛ-4 через рецепторы I типа (IL-4Rα/γc) и общую передачу сигналов ИЛ-4 и ИЛ-13 через рецепторы II типа (IL-4Rα/IL-13Rα) (дупилумаб)[88] [969-971]. Хирургическое лечение применяют при значимых стриктурах пищевода [960]. Лечение осуществляют гастроэнтеролог, аллерголог-иммунолог.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Лечение ГЭРБ включает консервативные и хирургические методы. К консервативному лечению относятся мероприятия по изменению образа жизни и щадящая диета, направленные на уменьшение числа рефлюксов и общей их продолжительности, а также медикаментозная терапия. Используются ЛС, действие которых обеспечивает снижение агрессивных свойств рефлюктата, защиту слизистой оболочки пищевода и улучшение моторики: антациды и алгинаты, эзофагопротекторы, ИПП, прокинетки. Хирургическое лечение проводится при осложненном течении ГЭРБ: стриктуры пищевода, пищевод Баррета, дисплазия эпителия высокой степени, доказанной двумя морфологами, частые аспирационные пневмонии [889]. Лечение ГЭРБ, в том числе хирургическое, у больных БА улучшает контроль симптомов астмы[89] [775, 972].

Ожирение. В связи с тем, что контроль БА при ожирении, как правило, хуже и тип воспаления может быть неэозинофильным, особенно, если речь идет о фенотипе "астма у больных с ожирением", могут требоваться более высокие суточные дозы препаратов для лечения БА.

Немедикаментозное лечение ожирения у пациентов с БА также, как и при других ХНИЗ, включает гипокалорийную диету в сочетании с рациональным питанием, нормализацию пищевого поведения, повышение физической активности пациента. У пациентов с БА и пищевой аллергией, непереносимостью сульфитов (часто используются в качестве консерванта для некоторых продуктов и лекарств[90] может потребоваться учет данных особенностей при составлении рациона питания. Необходимость медикаментозного и хирургического лечения ожирения у больных БА оценивается индивидуально.

Медикаментозная терапия ожирения назначается дополнительно к немедикаментозным мероприятиям при ИМТ ⩾30 кг/м^2 или ИМТ ⩾27 кг/м^2 при наличии ФР ССО и/или коморбидных заболеваний. Хирургические лечение рассматривается при морбидном ожирении в возрасте 18-60 лет при неэффективности консервативных мероприятий при ИМТ >40 кг/м^2 (независимо от наличия сопутствующих заболеваний) и при ИМТ >35 кг/м^2 и наличии тяжелых заболеваний (СД, заболевания суставов, ОАС), на течение которых можно воздействовать путем снижения МТ[91].

Снижение МТ улучшает контроль симптомов астмы, функцию легких, здоровье пациента в целом и может содействовать снижению доз используемых препаратов для лечения БА[92] [904, 905, 973], коморбидной АГ. У пациентов с коморбидным ОАС через 6 мес СИПАП-терапии в одном из исследований снизилась частота обострений БА [974].

Необходимо оценить терапию и достижение контроля над всем комплексом сопутствующих заболеваний у пациента с трудно контролируемой БА и ожирением (возможно сочетание этой коморбидности с ОАС, ГЭРБ, ССЗ, СД, артропатией и другими заболеваниями). Успешное лечение ожирения и контроль других сопутствующих заболеваний обычно вносит существенный положительный вклад в течение БА.

Метаболический синдром и сахарный диабет. Лечение МС направлено на снижение МТ, достижение целевого уровня АД, достижение стабильного контроля показателей углеводного и липидного обмена, мочевой кислоты (МК). Немедикаментозное лечение МС включает диетические мероприятия, повышение физической активности и физические упражнения, результатом которых должно быть уменьшение выраженности ожирения (см. выше). Медикаментозная терапия МС и СД осуществляется в соответствии с актуальными КР по нозологиям.

Артериальная гипертония. Используемые для регулярной терапии БА противовоспалительные и бронхолитические препараты, особенно системные и ингаляционные в высоких дозах, чрезмерное использование коротко действующих β_2-агонистов могут влиять на сердечно-сосудистую систему [975]. В свою очередь, некоторые ЛП, используемые для лечения АГ, имеют ограничения к приему у пациентов с БА. ББ способствуют развитию бронхообструкции и могут вызвать обострение

[88] Hirano I, Dellon ES, Hamilton JD, et al. Dupilumab efficacy and safety in adult patients with active eosinophilic esophagitis: a randomized double-blind placebo-controlled phase 2 trial. In: Presented at the American college of gastroenterology annual scientific meeting. Orlando, Florida. October 16, 2017.

[89] 2023 GINA Main Report.

[90] Там же.

[91] Ожирение. Российская ассоциация эндокринологов, Общество бариатрических хирургов. Клинические рекомендации, 2020.

[92] 2023 GINA Main Report.

БА[93] [976], а у больных с атопией — усилить аллергические проявления. Петлевые и тиазидные диуретики вызывают потерю калия с мочой, что в сочетании с высокими дозами ИГКС и β_2-агонистов или СГКС может привести к гипокалиемии и метаболическому алкалозу. ИАПФ вызывают накопление брадикинина и, таким образом, могут усиливать кашель у пациентов с БА. Для лечения АГ у пациентов с БА предпочтительно применение АК и БРА, поскольку они реже, чем иАПФ провоцируют кашель.

Ишемическая болезнь и инфаркт миокарда. Применение ББ, у больных БА возможно только в том случае, если потенциальная польза превышает потенциальный вред[94]. Решение о назначении ББ больному с БА должно приниматься группой экспертов. После приема первой дозы больной должен находится несколько часов под контролем врача в связи с риском обострения БА. Следует учесть, что ухудшение течения БА при назначении ББ может наступить и через более длительное время. Встречаются пациенты с БА, которые удовлетворительно переносят ББ. Однако параметры ФВД должны оцениваться с помощью спирометрии с бронходилатационным тестом до, после назначения ББ и периодически при продолжении их приема. Малейшие сомнения в отношении безопасности приема ББ у больного с БА должны рассматриваться как противопоказание к их назначению[95]. В качестве альтернативы при стабильной стенокардии целесообразно рассмотреть назначение недигидропиридиновых АК.

При ОКС назначение ББ пациентам с БА в первые 24 ч нахождения в стационаре ассоциировано с большей выживаемостью, но потенциальный риск и польза должны быть оценены[96] [976]. Дезагрегантная терапия у пациентов с сочетанием ИБС и БА с помощью АСК противопоказана при индуцированном АСК и/или НПВП респираторном заболевании, рекомендуется использовать другие дезагрегаганты[97] [966].

ЛП, используемые для лечения БА, могут оказывать неблагоприятные эффекты на течение ИБС. β_2-агонисты способны увеличивать ЧСС, удлинение интервала QT, гипокалиемию, гипомагниемию и гипергликемию, усилить явления ишемии миокарда. Однако профиль безопасности у длительно действующих β_2-агонистов в целом более благоприятный, чем у коротко действующих препаратов этого класса [977]. Для профилактики кардиотоксичности β_2-агонистов важен надежный контроль БА, достигающийся за счет оптимальной противовоспалительной терапии, контроля коморбидных заболеваний, ассоциированных с течением астмы. Это может способствовать уменьшению доз β_2-агонистов длительного действия в объеме регулярной терапии и уменьшить потребность в β_2-агонистах короткого действия.

ГКС, в первую очередь системные, приводят к увеличению уровня ХС ЛНП, обладают проаритмогенным эффектом, способствуют гипокалиемии, гиперкоагуляции[98]. Метилксантины обладают проаритмогенным действием и не рекомендованы пациентам с ССЗ (не являются препаратами первого ряда в лечении БА). Антигистаминные препараты, используемые в терапии сопутствующих аллергических заболеваний у больного БА, способны вызывать удлинение интервала QT. Омализумаб повышает риск тромбозов и неблагоприятных кардиоваскулярных событий[99].

Нарушения ритма сердца. При подборе медикаментозной терапии пациентам с БА, имеющим нарушения ритма сердца, возникают трудности, связанные с возможными побочными кардиотоксическими и проаритмогенными эффектами β_2-агонистов, антигистаминных препаратов, метилксантинов, описанные в предыдущих разделах. Не меньшей проблемой являются неблагоприятные эффекты большинства антиаритмических средств (1А, 1В, 1С, 2 и 3-й классы) в отношении усиления бронхиальной обструкции, способности угнетать дыхательный центр, обладающих фиброзирующим действием на легочную ткань. Кроме того, большинство антиаритмиков способно вызвать удлинение интервала QT [929].

Препаратами выбора для лечения нарушений ритма сердца у больных БА являются недигидропиридиновые АК. Для коррекции синусовой тахикардии целесообразно использовать блокатор I_f-каналов синусового узла ивабрадин [966].

Хроническая сердечная недостаточность. Выше описаны особенности использования ЛП кардиологического профиля и средств для лечения БА у пациентов с коморбидными БА и ССЗ. Необходимо добавить, что у пациентов с ХСН также, как при лечении АГ предпочтение следует отдавать БРА, поскольку, по сравнению с иАПФ, они значительно реже вызывают сухой кашель. При необходимости контроля ЧСС альтернативой ББ у данной категории пациентов является ивабрадин [929, 966].

Нарушения дыхания во сне. Для лечения ОАС используются поведенческие методы (снижение МТ при ожирении не менее чем на 5-10%, позиционная терапия — применение устройств и приспособлений для предотвращения положения лежа на

[93] Там же.

[94] Там же.

[95] Там же.

[96] Там же.

[97] Там же.

[98] https://www.rlsnet.ru/drugs/prednizolon-561#pobocnye-deistviia.

[99] https://www.rlsnet.ru/active-substance/omalizumab-2822.

Таблица 17

Критерии контроля БА по GINA

Вопросы пациенту с БА	Ответы пациента	
"Отмечались ли у Вас за последние 4 недели":		
Дневные симптомы чаще 2 раз/неделю	да	нет
Ночные пробуждения из-за астмы	да	нет
Потребность в препарате для купирования симптомов астмы чаще 2 раз/неделю	да	нет
Любое ограничение активности из-за астмы	да	нет
Всего ответов "ДА"	____ответов	
Оценка контроля: полный контроль астмы — 0 ответов "ДА" частичный контроль астмы — 1 или 2 ответа "ДА" отсутствие контроля астмы — 3 или 4 ответа "ДА"		

Примечание: БА — бронхиальная астма.

спине во время сна, отказ от использования ЛП, угнетающих центральную нервную систему, курения и алкоголя), а также внутриротовые приспособления, фиксирующие нижнюю челюсть в выдвинутом положении и лечение постоянным положительным давлением в дыхательных путях. Возможно применение хирургических методов лечения для расширения дыхательных путей оперативным способом за счет коррекции мягких тканей или костных компонентов [934].

Методом выбора лечения ОАС средней и тяжелой формы является использование неинвазивной вентиляционной поддержки во сне (PAP-терапия или другие виды неинвазивной вентиляции). Этот метод позволяет контролировать ночные симптомы нарушений дыхания, приводит к полной ремиссии апноэ, улучшает КЖ больных тяжелой и трудно контролируемой БА, имеющих ОАС. Одним из важнейших аспектов у пациентов с БА и коморбидным ОАС является лечение ожирения [978].

Остеопороз и дефицит витамина Д. Лечение и профилактика остеопороза и дефицита витамина Д осуществляются у пациентов с БА в соответствии с общими принципами, изложенными в актуальных КР. Целесообразно выделять группы риска среди пациентов с БА, нуждающихся в контроле уровня витамина Д в сыворотке крови и оценке плотности костной ткани, например, курильщики, пациенты, длительно принимающие СГКС и высокие дозы ИГКС, другие.

Депрессия и тревожные расстройства. Лечение депрессии и тревожных расстройств у больных БА, как и у других пациентов, включает психотерапию и медикаментозную терапию. Имеются ограниченные данные о лучших подходах к лечению сопутствующей тревоги и/или депрессии у пациентов с астмой [979].

Пожилые пациенты с БА. Следует уточнять перечень всех препаратов, которые принимает пожилой пациент в связи с любыми заболеваниями, включая глазные капли (могут содержать ББ), учитывать лекарственные взаимодействия и побочные эффекты; принимать во внимание наличие и контроль сопутствующих заболеваний, вероятность слабого самостоятельного вдоха. Если используется комбинация препаратов для лечения БА, то предпочтительнее рекомендовать один ингалятор, содержащий необходимые компоненты. Использовать те ингаляционные средства доставки, которые при слабом вдохе могут обеспечить хорошую биодоступность препаратов. Письменный план действий при БА для пожилого пациента должен быть подробным и читаемым, напечатан. Письменный план должен содержать сведения о ЛП, их дозах и кратности приема отдельно для регулярной терапии и терапии для купирования симптомов, отражать перечень действий при обострении БА, перечень признаков, требующих обращения к врачу или за неотложной медицинской помощью, правила применения домашней пикфлоуметрии или спирометрии, перечень элиминационных мероприятий, инструкции по физической активности и упражнениях. Наличие когнитивных нарушений может потребовать участия других лиц для осуществления рекомендаций врача[100].

Вакцинопрофилактика респираторных инфекций. Вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции, другая вакцинация, входящая в национальный календарь прививок взрослого населения, у больного БА осуществляются в соответствии с утвержденными правилами вакцинации, с учетом вакцинного и аллергоанамнеза, сопутствующих заболеваний. Вакцинацию проводят в период ремиссии заболеваний на фоне базисной терапии БА или через 2-4 нед. после купирования обострения[101].

Особенности диспансерного наблюдения и реабилитации. Основная цель ДН больного БА заключается в достижении и удержании контроля над симптомами заболевания, предупреждении

[100] 2023 GINA Main Report.

[101] Там же.

прогрессирования заболевания, включая развитие фиксированной обструкции дыхательных путей, профилактике обострений и осложнений, побочных эффектов препаратов. Основными результатами ДН должны быть достижение контроля над симптомами, снижение частоты и тяжести обострений астмы, поддержание физической активности и улучшение качества КЖ.

Диспансерный прием должен включать:

— оценку динамики течения заболевания, включая изменение выраженности симптомов и уровня их контроля (используют валидированный вопросник ACT, ACQ или 4 вопроса по GINA, таблица 17), оценку наличия обострений за 12 мес. и их тяжести, осложнений;

— анализ соответствия проводимой терапии БА уровню контроля симптомов, степени тяжести заболевания и необходимой ступени терапии;

— анализ факторов, ассоциированных с плохим контролем астмы (включает оценку характера и объема терапии, приверженности, техники ингаляций, контакта с аллергенами/триггерами, сопутствующих заболеваний и их лечения);

— определение возможных побочных эффектов терапии БА (микоз полости рта и дыхательных путей, системные эффекты ГКС и др.);

— составление письменного плана дальнейшего ведения пациента (медикаментозная и немедикаментозная терапия и профилактика, в том числе обострения БА, элиминационные меры, признаки, требующие обращения к врачу или за неотложной медицинской помощью, реабилитация, консультации и др.), предоставление и разъяснение его пациенту.

Для пациентов с тяжелой БА, не контролируемой терапией 4-5 ступени, несмотря на хорошую приверженность и контроль всех сопутствующих заболеваний, должна быть проведена оценка показаний/противопоказаний к таргетной терапии генноинженерным биологическим препаратом (совместно с пульмонологом и аллергологом-иммунологом).

Для пациентов с АР при легкой БА и средней степени тяжести, контролируемых терапией, в период ремиссии АР оценить показания/противопоказания к аллерген-специфической иммунотерапии совместно с оториноларингологом и аллергологом-иммунологом[102, 103] [859].

Учитывая хронический характер БА и высокую вероятность наличия сопутствующих заболеваний, необходимо обратить особое внимание на их диагностику и лечение, возможное влияние некоторых ЛП на течение БА. На каждом визите ДН оценивается эффективность контроля каждой сопутствующей БА нозологии согласно КР.

Диспансерному наблюдению подлежат пациенты с установленным диагнозом БА, независимо от степени тяжести и уровня контроля над симптомами, ДН осуществляется пожизненно. Частота визитов и объем обследования зависят от степени тяжести БА, уровня контроля симптомов, наличия осложнений, клинической необходимости и предписаний национальных документов.

Медицинская реабилитация состоит из трех этапов. На каждом из них учитывается фенотип, течение, степень тяжести и уровень контроля симптомов БА, а также характер и контроль сопутствующих ХНИЗ. Первый этап медицинской реабилитации осуществляется в стационарных условиях в специализированных пульмонологических отделениях, второй этап может осуществляться в отделениях медицинской реабилитации больных с соматическими заболеваниями и в профильных санаторно-курортных организациях, третий может проводиться в амбулаторно-поликлинических учреждениях.

В качестве рекомендуемых пациентам с БА физических упражнений рассматривается кинезиотерапия, общеразвивающие физические упражнения в сочетании с дыхательными упражнениями[104] [980-983].

Противопоказаниями к выполнению физических упражнений у больных БА являются: часто повторяющиеся, тяжелые приступы БА; отсутствие стабилизации контроля БА с повторяющимися приступами средней степени тяжести; развитие спонтанного пневмоторакса, острых гнойных заболеваний легких, ТЭЛА; наличие больших кист в легких; других противопоказаний к назначению физических методов лечения [981, 982].

Дозированные регулярные физические тренировки улучшают адаптивность дыхательной и сердечно-сосудистой систем, могут улучшить контроль БА и показатели функции легких, в том числе плавание для молодых пациентов. У взрослых пациентов с БА средней степени тяжести и тяжелой повышение физической активности ассоциировано с улучшением симптомов и КЖ. Дыхательные упражнения применяют как дополнительный элемент к фармакотерапии БА, они не снижают риск обострений и не имеют стабильного влияния на функцию легких. Для профилактики индуцирован-

[102] Бронхиальная астма. Клинические рекомендации Минздрава России, 2021. https://spulmo.ru/upload/kr/BA_2021.pdf.

[103] Полипозный риносинусит. Клинические рекомендации Российского общества ринологов, 2022. http://rhinology.ru/2022/10/01/klinicheskie-rekomendacii-rossijskogo-obshhestva-rinologov-polipoznyj-rinosinusit.

[104] Приказ Минздрава России от 28 сентября 2020 г № 1029н "Об утверждении перечней медицинских показаний и противопоказаний для санаторно-курортного лечения". Режим доступа: https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=374452-.

ного физическими упражнениями бронхоспазма следует пациентам с БА рекомендовать придерживаться регулярной патогенетической терапии ингаляционным ГКС, а также проведение разминки перед занятиями. Дополнительно можно рекомендовать перед упражнениями ингаляцию короткодействующего β_2-агониста или фиксированной комбинации низких доз ГКС и формотерола[105].

В комплексе реабилитационных мероприятий у больных БА используется психотерапия (включая техники релаксации и дыхательные упражнения), лечебное питание, может играть роль социальная поддержка[106]. Для пациентов с БА предпочтителен основной вариант стандартной диеты (стол № 10) с исключением пищевых аллергенов [981].

В комплекс реабилитационных мероприятий включают программы:

— отказа от курения табака и вейпинга,

— обучения пациентов с БА элиминации аллергенов/триггеров в быту и на работе, в медикаментах и питании,

— профессионального ориентирования в связи с заболеванием,

— контроля за коморбидными ХНИЗ, включая ожирение,

— обучения технике использования ингаляционных устройств (для улучшения биодоступности препаратов и снижения риска побочных эффектов),

— обучения физическим упражнениям для самостоятельных занятий и применения портативных дыхательных тренажеров,

— проведения пикфлоуметрии или спирометрии, пульсоксиметрии с помощью домашних портативных приборов,

— самооценки контроля над заболеваниями и управления заболеванием (включают работу с письменным планом самоведения).

Составление письменного плана самоведения направлено на улучшение способности пациента лучше контролировать БА и другие ХНИЗ, вовремя распознавать ухудшение течения БА и предупреждать обострение. План должен содержать индивидуальные для каждого пациента инструкции о возможном изменении поддерживающей (базисной) терапии и терапии для купирования симптомов, реабилитации, другие необходимые сведения.

У пациента с БА и коморбидными ХНИЗ для домашнего использования целесообразно наличие: спейсера, пикфлоуметра (или портативного спирометра), тонометра с плечевой манжетой соответствующего размера и функцией контроля пульса, напольных весов, у больных трудно контролируемой и тяжелой БА, ХСН — пульсоксиметра и небулайзера, при СД — глюкометра. Желательно наличие и применение средств физической реабилитации — портативного дыхательного тренажера (трешолда, флаттера или другого, разрешенного к применению при БА), палок для скандинавской ходьбы и др.

Для обеспечения больного БА и членов его семьи необходимой информацией о течении болезни, способах контроля за ее течением, провоцирующих факторах при аллергологических и пульмонологических кабинетах амбулаторно-поликлинических учреждений, стационаров, организуются астма-школы, аллергошколы, группы психологической поддержки пациентов [984-987].

Исходы и прогноз при БА и коморбидности. Смертность от БА за последние 30 лет снизилась благодаря современным методам диагностики и лечения. Плохая выживаемость взаимосвязана с тяжелой, плохо контролируемой БА, астмой с поздним дебютом, курением, эозинофилией, гиперсекрецией мокроты, наличием бронхоэктазов и заболеваний сердца [988-990].

В другом исследовании было показано, что наиболее частыми причинами смерти госпитализированных больных БА были ССЗ (29,3%), ЗНО (20,7%) и инфекции (14,6%, в том числе пневмонии 6%), реже — заболевания ЖКТ (8,5%) и дыхательная недостаточность (6%) [991].

В масштабном исследовании 717 200 больных БА, среди которых у 28,3% имелся сопутствующий СД, смертность от всех причин была выше при повторных госпитализациях по поводу БА в течение 230 дней после предыдущей (2,4% против 0,9%; $p<0,001$) [992]. Анализ причин смерти пациентов с БА в небольшом исследовании в Пермском крае РФ за 2008-2014 гг. показал, что в 25 случаях из 29 проанализированных (всего умерло 32 пациента) причиной смерти являлась тяжелая коморбидная патология у пациентов, в большинстве случаев, с тяжелой неконтролируемой БА [993].

Крупное исследование, проведенное в Великобритании для оценки риска респираторной смерти у больных БА (n=65 021) и ХОБЛ (n=45 649), показало, что по прогнозам только у 14 из 100 000 пациентов с БА произойдет смерть от респираторных причин в течение 10 лет после постановки диагноза, тогда как при ХОБЛ этот показатель составляет 98 из 100 000. Астма связана с увеличением смертности от респираторных заболеваний на 0,01%, тогда как ХОБЛ — на 0,07%. В этом исследовании среди пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ (n=22 145) наблюдался повышенный риск респираторной смерти по сравнению с пациентами, страдающими только астмой (HR 1,30; 95% ДИ 1,21–1,40), но не ХОБЛ (HR 0,89; 95% ДИ 0,83-0,94) [994].

Смертность от всех причин повышается после тяжелого обострения БА, особенно в первый

[105] 2023 GINA Main Report.

[106] Там же.

месяц после события. Отказ от курения, лечение сопутствующих заболеваний могут снижать этот риск [909]. Обращает внимание, что отсутствие контроля или частичный контроль симптомов БА, даже при легком ее течении, — серьезные ФР обострений. В национальном обзоре смертей от БА Великобритании 2014 г. было показано, что 46% смертей от БА можно было избежать, если бы в первичном звене здравоохранения соблюдались утвержденные рекомендациями принципы лечения [995].

С повышенным риском смерти БА связано длительное использование СГКС [996], а также β_2-агонистов длительного действия в качестве монотерапии [997]. Ингаляционные β_2-агонисты короткого действия при регулярном лечении в качестве монотерапии способствует эозинофильному воспалению дыхательных путей [998], вызывают ухудшение контроля [999], увеличивают риск смерти [1000, 1001].

Исследователи Тайваня продемонстрировали, что независимыми ФР смерти у больных БА, госпитализированных с обострением являются: пневмония (OR 3,82, 95% ДИ 2,41-6,05), заболевания мочеполовой системы (OR 1,75, 95% ДИ 1,17-2,62), септицемия (OR 4,26, 95% ДИ 2,61-6,94), СД (OR 2,10, 95% ДИ 1,30-3,38), аритмия (OR 2,00, 95% ДИ 1,14-3,50) и госпитализация по поводу астмы в анамнезе (OR 4,48, 95% ДИ 2,77-7,25). Кроме того, использование короткодействующего β_2-агониста, дозировка пероральных ГКС >70 мг преднизолона во время предыдущей госпитализации (все $p<0,05$) и ⩾110 мг преднизолона/месяц во время амбулаторного лечения (OR 2,21, 95% ДИ 1,08-4,50) также независимо повышали риск смерти. ИГКС в количестве ⩾4 дозированных ингаляторов/год (OR 0,39, 95% ДИ 0,19-0,78) независимо снижали риск смерти [1002].

В целом, смертность от самой БА относительно низкая по сравнению с другими болезнями легких, включая ХОБЛ. Вклад БА в причины смерти на популяционном уровне невелик — астма не входит в перечень основных 10 причин смерти по данным ВОЗ[107] и в последние десятилетия отмечается существенное снижение смертности от астмы, благодаря более широкому применению патогенетической противовоспалительной терапии ИГКС, в том числе в фиксированных комбинациях.

Для улучшения прогноза у больного БА с коморбидными ХНИЗ требуется профилактика и своевременная диагностика всех заболеваний и состояний, их лечение в соответствии с актуальными КР, достижение и удержание контроля над ключевыми параметрами каждой нозологии.

[107] https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death.

2.3. Нарушения дыхания во сне и коморбидность

Среди всех нарушений дыхания во сне наиболее распространенным в настоящее время является ОАС — хроническое, сложное и гетерогенное заболевание с высокой распространенностью среди населения и важными последствиями для здоровья.

Обструктивное апноэ сна. Апноэ (гипопноэ) сна обструктивного характера — это повторяющиеся эпизоды полной (или частичной) обструкции верхних дыхательных путей, приводящие к перемежающейся гипоксии, колебаниям внутригрудного давления, фрагментации сна, которые, в свою очередь, вызывают "дневные" симптомы (избыточная дневная сонливость, нарушение повседневного функционирования, ухудшение памяти и других когнитивных функций) [1003, 1004].

Вышеперечисленные патологические процессы вызывают нарушения на клеточном и молекулярном уровне разной степени выраженности (зависят от тяжести апноэ и индивидуальной реакции организма). К ним относятся возбуждение симпатической части вегетативной нервной системы, системное воспаление, окислительный стресс, метаболическая и эндотелиальная дисфункция [1005-1008].

ОАС является одним из наиболее часто встречающихся хронических заболеваний в мире, признаки которого могут встречаться почти у 1 млрд человек, при этом тяжелые формы ОАС, требующие врачебной курации, могут выявляться приблизительно у 500 млн пациентов [1009], достигая распространенности в некоторых странах до 50% взрослого трудоспособного населения [1010].

Наиболее частые варианты коморбидности при нарушениях дыхания во сне. По данным многочисленных проведенных исследований ОАС тесно связано с некоторыми метаболическими, сердечно-сосудистыми, почечными, легочными и нервно-психическими заболеваниями [1011].

Для некоторых из них ОАС является независимым ФР, но в последнее время появились данные о том, что и некоторые ХНИЗ могут сами предрасполагать к развитию ОАС. Таким образом, становится все больше свидетельств о взаимовлиянии ОАС и других ХНИЗ, что вызывает взаимную коморбидность [1012].

Роль различных патофизиологических механизмов и степени их выраженности может быть вариабельной во время остановки дыхания, что во многом определяет формирование того или иного типа коморбидности и/или мультиморбидности. Например, стимуляция симпатической части вегетативной нервной системы при апноэ является основным механизмом в развитии АГ, особенно ночной [1013], в то время как фрагментация сна, воспаление и окислительный стресс, вероятно, будут более весомо влиять на развитие ожирения [1014].

В этом разделе приводятся основные коморбидные патологии, сопутствующие ОАС, в отношении которых накоплена наибольшая доказательная база (хотя не всегда однозначная), анализируются их представленность, особенности патогенеза, характер взаимовлияния (если таковое имеется), а также освещаются эффекты лечения при сочетании ОАС и различных ХНИЗ.

ОАС и артериальная гипертония. Частота ОАС у больных с АГ составляет около 35% [1015], увеличиваясь до 70-80% у лиц с резистивной к лечению АГ [1016, 1017]. Влияние ОАС на развитие АГ было показано в исследовании ESADA, где одна треть пациентов с ОАС и исходной нормотензией сообщили о развитии АГ через 9 лет наблюдения [1018]. Было также установлено, что REM-зависимое апноэ сна (остановки дыхания, возникающие в период парадоксального сна) связано с нарушением суточного профиля АД по типу недостаточного снижения или повышения АД в ночное время [1019].

Респираторные задержки во время сна обуславливают резкие подъемы АД, возникающие в момент окончания апноэ и гипопноэ, тем самым увеличивая среднее ночное АД и повышая его вариабельность. Основным патогенетическим механизмом является симпатическая активация вегетативной нервной системы, возникающая в момент окончания апноэ [1020]. Была показана зависимость между тяжестью ОАС и более высоким уровнем АД [1021]. Резистентная АГ, то есть неполный контроль АД при лечении минимум тремя АГП, также часто встречается у пациентов с ОАС.

В пользу обратного влияния (АГ на развитие ОАС) свидетельствуют несколько фактов. В эксперименте и на небольших выборках было показано, что колебания АД могут влиять на тонус верхних дыхательных путей, вызывая их дилатацию. Следовательно, снижение уровня АД в ночной период может улучшить проходимость верхних дыхательных путей и уменьшить тяжесть ОАС [1022]. Метаанализ 11 исследований, включая проспективные и рандомизированные, подтверждает данную концепцию, согласно которой гипотензивные препараты могут снижать степень тяжести апноэ (наиболее выраженный эффект был показан при приеме диуретиков) [1023].

Лечение ОАС у больных АГ. Терапевтический эффект PAP (Positive Airway Pressure)-терапии (терапия положительным давлением в верхних дыхательных путях, первая линия терапии при лечении ОАС, сочетающегося с дневной сонливостью) при АГ варьирует и зависит от степени тяжести ОАС, приверженности лечению и исходных значений АД [1024]. Пациенты с ОАС и резистентной АГ демонстрируют большее снижение АД при PAP-терапии (снижение САД в среднем на 8 мм рт.ст., ДАД на 6 мм рт.ст.) по сравнению с пациентами на фармакотерапии без лечения ОАС [1025].

В настоящее время пациентам с АГ и ОАС рекомендуют фармакологический контроль уровня АД, профилактику ФР, ассоциированных с АГ и ОАС, PAP-терапию, особенно при наличии дневной сонливости [1026, 1027].

ОАС и хроническая сердечная недостаточность. ХСН тесно связана также с развитием центрального апноэ сна (дыхание Чейна-Стокса), но для целей данного обзора отметим, что будет обсуждаться только взаимосвязь с ОАС.

Частота ОАС у больных с ХСН по разным данным колеблется на уровне 35-40% [1028, 1029]. Также зафиксирован рост ОАС в зависимости от роста тяжести основного заболевания. И наоборот, была продемонстрирована обратная связь — повышение риска возникновения ХСН на 58% у пациентов с тяжелым ОАС по сравнению с пациентами без апноэ [1030].

Основным механизмом, ухудшающим течение ХСН при ОАС, являются значительные колебания внутригрудного давления, что приводит к увеличению преднагрузки на миокард и правые отделы сердца, снижению давления наполнения ЛЖ и дальнейшему увеличению постнагрузки на ЛЖ в момент разрешения апноэ [1031]. Эти патофизиологические механизмы апноэ стимулируют РААС, способствуя задержке натрия и воды [1032]. Таким образом, ночная остановка дыхания может привести к резкому нарушению сердечной функции вплоть до развития эпизода острой СН [1033].

ОАС может негативно влиять на прогноз ХСН. У таких пациентов зарегистрирована связь с увеличением числа повторных госпитализаций и повышенным уровнем смертности [1034].

Обратная связь между ХСН и апноэ во сне может быть частично объяснена как общими ФР (возраст, ожирение и гиподинамия) так и тем, что больные с ХСН имеют меньший ударный объем, что способствует задержке жидкости за счет активации нейрогенного и различных гуморальных механизмов. Ночное перераспределение жидкости в положении лежа к таким областям тела, как парафарингеальные мягкие ткани шеи, увеличивает сопротивление верхних дыхательных путей и приводит к росту тяжести ОАС [1035]. На это может влиять также потребление больными ХСН натрия с пищей [1036].

Взаимовлияние терапии ОАС и ХСН. Доказано, что лечение ОАС с помощью краткосрочной PAP-терапии положительно влияет на уровень АД, ЧСС и ФВ ЛЖ у пациентов с ХСН с ее снижением [1037].Однако длительные наблюдения за влиянием PAP-терапии на течение ХСН противоречивы в основном из-за небольших размеров наблюдаемых когорт и разных периодов лечебного вмешательства [1038].

Данные о выживаемости без трансплантации сердца у больных с ХСН, использовавших РАР-терапию, отсутствуют. РКИ, посвященные вторичной профилактике ССЗ, при помощи РАР-терапии (исследование SAVE) не продемонстрировали значимых преимуществ у таких пациентов, в том числе и при ХСН (хотя исследование было ограничено низкой комплаентностью к РАР-терапии (использование всего 3,3 часа за ночь в среднем) и отсутствием в исследовании пациентов с выраженной дневной сонливостью, отражающей тяжелые формы апноэ) [1039].

Как отмечалось выше, тяжесть ОАС может колебаться в зависимости от степени перераспределения жидкости к парафарингеальной области. Поэтому можно предположить, что ОАС должен регрессировать в ответ на лечение ХСН. Однако в РКИ у пациентов с тяжелым ОАС ограничение натрия и терапия диуретиками приводили лишь к незначительному снижению тяжести ОАС [1040]. Из этих данных следует, что накопление жидкости лишь частично объясняет причинно-следственную связь ОАС и ХСН. Влияние ресинхронизирующей терапии ХСН мало изучено при ОАС, хотя потенциально оно может быть эффективно для достижения нормализации дыхания во сне [1041].

ОАС и аритмии (фибрилляция предсердий). Различные сердечные аритмии встречаются у пациентов с ОАС, наиболее часто — ФП. При диагностике ОАС у пациентов с пароксизмальной формой ФП, подвергшихся разным лечебным вмешательствам (оперативное или фармакологическое), частота встречаемости ОАС колебалась от 56 до 74% в разных когортах [1042-1044].Сочетание ОАС и ФП указывает на наиболее высокий риск рецидива ФП у таких пациентов по сравнению с теми, кто не имеет апноэ сна.

Возможными механизмами, приводящими к возникновению аритмии, являются перемежающаяся гипоксия и в тяжелых случаях гиперкапния, повышение симпатического тонуса с последующей вазоконстрикцией и повышением АД [1045].

Кроме того, наличие нарушений дыхания во сне влияет на рост жесткости сосудов, вызывает их эндотелиальную дисфункцию и косвенно может способствовать расширению левого предсердия, что в свою очередь влечет активацию механизмов запуска пароксизма ФП [1046]. И наконец, выраженные колебания трансмурального давления в грудной клетке при апноэ сна приводит к изменениям размера (объема) камер сердца, особенно предсердий [1047]. Данные о желудочковых аритмиях при ОАС встречается реже и гетерогенны [1048]. Такова же картина, касающаяся частоты внезапной сердечной смерти (желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков) у больных ОАС. По одним данным она увеличивается в ночное время при наличии апноэ [1049], в то время как другие исследования не выявили такой зависимости [1050].

ОАС и острое нарушение мозгового кровообращения. Нарушения дыхания во сне часто встречаются у пациентов после перенесенного ОНМК. Является ли ОАС ФР инсульта или возникает как последствие самого поражения головного мозга, на настоящий момент не всегда ясно. Сложная взаимосвязь между инсультом и нарушениями дыхания во сне имеет явный двунаправленный характер [1051].

Как было показано, ОАС является ФР развития инсульта и двукратно увеличивает его частоту. Метаанализ выявил повышенную частоту ОНМК у пациентов с ОАС (с поправкой на влияние других ФР (возраст, ИМТ, СД2 и АГ)) [1052]. В исследовании [1053] была продемонстрирована прямая связь между ОАС и последующим риском развития ОНМК. В другой большой когорте был отмечен повышенный риск развития инсульта (OR 4,3) у лиц с тяжелой формой ОАС [1054]. Нужно отметить, что до 25% случаев ОНМК происходят во время сна, что, вероятно, предполагает влияние на патофизиологию инсульта фазы парадоксального (REM) сна как возможного триггера сосудистой катастрофы [1055]. Также было показано, что наличие ОАС увеличивает риск рецидивирующего или повторного инсульта [1056]. С другой стороны, при перенесенном инсульте ОАС тяжелой формы регистрировалось у трети выживших пациентов [1057], хотя можно предположить, что апноэ могло существовать до начала болезни.

Патофизиологическими аспектами ОАС, которые могут спровоцировать ОНМК, являются циркадианная активация РААС и колебания АД, что приводит к изменению мозгового кровотока. Это стимулирует промежуточные механизмы заболевания, такие как агрегация тромбоцитов, гиперкоагуляция и повреждение эндотелия сосудов мозга. Дополнительными условиями развития ОНМК у нелеченных больных ОАС являются сопутствующий атеросклероз, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) и сердечные аритмии, особенно рефрактерная к лечению ФП.

В то же время ОАС как следствие инсульта реализуется через нарушение архитектуры постинсультного сна (нарушение механизмов контроля дыхания), а также через снижение тонуса мышц верхних дыхательных путей, внося определенный вклад в развитие их коллапса. Доказательствами такой причинно-следственной связи является тот факт, что частота ОАС снижается по мере восстановления мозга после сосудистого поражения [1058].

Апноэ также влияет на неблагоприятный исход и последствия ОНМК, в том числе наихудшие функциональные и когнитивные исходы, а также

более длительное время госпитализации и реабилитации [1059]. Проспективное исследование обнаружило 1,8-кратное повышение риска смерти при 10-летнем наблюдении за пациентами с инсультом и диагностированным ОАС [1060].

Влияние терапии ОАС на ОНМК. Роль PAP-терапии у пациентов с сочетанием ОАС и ОНМК противоречива и на сегодняшний день результаты когортных исследований не однозначны. Наблюдательные исследования указывают на снижение риска развития инсульта у пациентов с леченным ОАС, особенно при соблюдении комплаентности к лечению [1061]. РКИ показали, что соблюдение режима лечения >4 ч может принести улучшение исходов ОНМК [1062]. Хотя в исследовании SAVE не сообщалось о снижении частоты инсультов при терапии ОАС [1039], последующий *post-hoc* анализ этого исследования выявил, что храп и апноэ сами по себе являются ФР возникновения инсульта [1063]. Постинсультная реабилитация при не леченном ОАС может протекать дольше и тяжелее, особенно при снижении некоторых когнитивных функций (внимание, бодрость и психомоторика). Некоторые РКИ демонстрируют улучшение как краткосрочных, так и долгосрочных функциональных результатов с помощью PAP-терапии [1064], особенно у пациентов, соблюдавших режим использования терапии [1065].

ОАС и ожирение. В эпидемиологических исследованиях показано, что ~70% пациентов с ОАС страдают ожирением [1066] и, наоборот, 50% лиц с ИМТ >30 кг/м^2 имеют ОАС, представлены все формы тяжести заболевания [1067]. Более высокое значение ИМТ обычно коррелирует с более тяжелым течением ОАС.

Вклад центрального ожирения (преимущественный тип, характерный для ОАС) в развитии апноэ может быть объяснен несколькими механизмами. Во-первых, скопление жира в области шеи способствует сужению верхних дыхательных путей на уровне ротоглотки, что увеличивает их податливость [1066]. Во-вторых, абдоминальное ожирение уменьшает тракцию верхних дыхательных путей, что еще больше предрасполагает к их коллапсу [1068]. В-третьих, прерывистая гипоксия, которая является главной составляющей патогенеза ОАС, вызывает провоспалительную реакцию в висцеральной жировой ткани [1014].

Хотя проведено ограниченное количество исследований по обратному влиянию ОАС на ожирение, они свидетельствуют о том, что апноэ сна приводит к снижению уровня дневной физической активности (избыточная дневная сонливость) и склонности к перекусам с высоким содержанием калорийных продуктов вследствие нарушения структуры сна с дефицитом глубоких стадий медленноволнового сна. Эти поведенческие нарушения, связанные с ОАС, способствуют увеличению веса.

Влияние терапии ожирения на ОАС. Значительное снижение веса, особенно после бариатрической хирургии, снижает степень тяжести ОАС и даже может привести к состоянию полной ремиссии [1069], в то время как изолированное диетическое вмешательство потери веса в течение 10 лет показало слабое влияние в отношении ОАС [1070]. Мужчины с ожирением и ОАС теряют меньше веса в ответ на годичную диету и программу упражнений по сравнению с мужчинами с таким же ожирением без ОАС [1071]. В то время как PAP-терапия очень эффективна в борьбе с ОАС, нужно отметить парадокс прибавки в весе после ее начала у некоторых групп пациентов, особенно у женщин и пациентов без ожирения [1072].

В целом взаимосвязь между ожирением и ОАС является синергической с точки зрения кардиометаболического риска. Различные промежуточные механизмы, включая воспаление, эндотелиальную дисфункцию и инсулинорезистентность, усиливаются при наличии обоих заболеваний [1073].

ОАС и сахарный диабет 2 типа. Текущие исследования свидетельствуют о том, что СД2 и ОАС часто диагностируются совместно, а также появляется все больше доказательств двунаправленной связи между этими патологиями [1074].

Несколько перекрестных исследований показали высокую распространенность ОАС среди пациентов с СД2 (от 8,5 до 86% и от 23,8 до 70% среди, соответственно, пациентов средней и тяжелой степени ОАС) и высокой распространенностью СД2 у пациентов с ОАС (до 30%) [1075, 1076]. Такая широкая вариабельность результатов обусловлена разными методами диагностики и критериями, используемыми для определения ОАС [1077, 1078].

ОАС может представлять собой независимый ФР развития СД [1074]. Несколько одномоментных наблюдательных когортных исследований продемонстрировали независимую связь ОАС с СД2 и резистентностью к инсулину, включая Европейскую базу данных по апноэ во сне (ESADA) [1079, 1080].

Механизмы развития СД2 и резистентности к инсулину в зависимости от наличия ОАС включают в себя прерывистую гипоксию и фрагментацию сна, что приводит к активации симпатической части нервной системы и воспалению. В отличие от одномоментных существует немного долгосрочных исследований этого ФР. Исследование [1081] (мужчины среднего возраста) показало, что OR возникновения диабета у пациентов с ОАС составляет 4,4 (95% ДИ 1,1-18,0) после 10-летнего наблюдения и поправки на ФР. Другое когортное исследование с участием 8 678 взрослых, обследованных на предмет ОАС, показало, что у лиц с тяжелой формой ап-

ноэ риск развития СД2 выше, чем у пациентов без ОАС, после среднего периода наблюдения 67 мес. (также с поправкой на другие ФР) [1082].

Некоторые последствия СД2 могут предрасполагать к развитию или прогрессированию ОАС. Возможным механизмом этой связи является нейропатия мышц верхних дыхательных путей и нарушения дыхательного контроля, приводящие к апноэ. Ретроспективное когортное исследование ПМСП с участием >1 млн человек выявило скорректированный коэффициент заболеваемости ОАС у пациентов с СД2 1,48 (95% ДИ 1,42-1,55; p<0,001) по сравнению с пациентами без нарушений углеводного обмена [1083].

Влияние терапии ОАС на течение сахарного диабета 2 типа. В исследовании [1084] сообщалось, что только PAP-терапия в течение 24 нед. не улучшала чувствительность к инсулину у пациентов без СД2 с наличием ОАС в отличие от снижения веса. РКИ, оценивающие PAP-терапию у диабетических пациентов с ОАС, дали смешанные результаты, некоторые из них не показали видимой пользы от этой терапии для контроля СД2 или чувствительности к инсулину, в то время как другие сообщали о положительном эффекте [1074]. Отмечалось, что хорошая комплаентность к лечению PAP явилась фактором снижение риска возникновения СД2 в исследовании [1085].

Таким образом, имеются убедительные доказательства двунаправленной связи между ОАС и СД2, но данные о пользе PAP-терапии для контроля гликемии пока очень ограничены.

Обструктивное апноэ сна и почечная дисфункция. Текущие данные свидетельствуют о том, что почечная недостаточность и апноэ во сне влияют друг на друга. Терминальная стадия ХБП может привести к ухудшению течения ОАС. Появляется все больше доказательств того, что ОАС повышает риск повреждения почечной ткани и связан с прогрессирующим снижением функции почки [1086]. Представленность ОАС до десяти раз выше у пациентов с ХБП, чем в общей популяции [1087], но ОАС при ХБП диагностируется редко, что может отражать атипичные клинические проявления и отсутствие знаний у практикующих врачей. Частота встречаемости ОАС увеличивается пропорционально тяжести ХБП, что косвенно подтверждает ее роль в патогенезе [1088].

Факторы, способствующие возникновению ОАС при ХБП, включают повышенную чувствительность к хеморефлексу, снижение клиренса уремических токсинов и гиперволемию [1089]. Изменения реактивности хеморефлекса в ответ на метаболический ацидоз при терминальной стадии ХБП может повысить реакцию на концентрацию углекислого газа (PCO_2), тем самым влияя на ночную вентиляцию и порог возникновения апноэ. Накопление уремических токсинов и связанная с ними миопатия могут увеличивать степень коллапса верхних дыхательных путей [1089]. И, наконец, накопление жидкости с последующим ночным ее перераспределением в парафарингеальные ткани (аналогично при СН), вероятно, будет играть важную роль в развитии ОАС [1090].

Хотя ОАС может возникать в результате ХБП, есть свидетельства того, что апноэ само может способствовать развитию ХБП и снижению СКФ [1091]. ОАС также связано с более высокой заболеваемостью и смертностью у пациентов с терминальной ХБП, что может быть связано с усугублением сопутствующих заболеваний, таких как ССЗ и цереброваскулярные заболевания, включая аритмию, ИБС и ОНМК.

В этом вопросе существуют противоречия. Ретроспективно анализ данных Висконсинской когорты (наиболее многочисленной и изученной) показал, что ОАС не ускоряет прогрессирование ХБП со временем по сравнению с пациентами, у кого нет ОАС [1092]. Однако другой большой ретроспективный обзор показал повышение риска возникновения ХБП у пациентов с впервые диагностированным ОАС (аналогично АГ) [1093].

Пути возникновения почечной недостаточности, обусловленной ОАС, могут быть объяснены двумя основными механизмами: избыточной симпатической стимуляцией и повышением АГ (системная и клубочковая гипертензия) и интермиттирующей гипоксией с гломерулярной гиперфильтрацией [1089]. Мозговое вещество почки особенно чувствительно к гипоксии, которая вызывает окислительный стресс, системное воспаление и эндотелиальную дисфункцию, приводя к прямому тубулоинтерстициальному повреждению (отличительная черта ХБП).

Взаимовлияние терапии ХБП и ОАС. Перегрузка объемом, характерная для ХБП, говорит о возможном утяжелении течения ОАС, следовательно лечение ХБП путем удаления избытка жидкости может уменьшить степень тяжести апноэ. В наблюдательных исследованиях было показано, что удаление до 2 л жидкости за один сеанс ультрафильтрации приводит к снижению числа апноэ на 36% от исходного, что коррелировало с количеством удаленной жидкости [1094].

Трансплантация почки устраняет многие метаболические осложнения при ХБП и замедляет прогрессирование сопутствующих заболеваний, однако ее роль в улучшении тяжести ОАС остается не ясной вследствие малочисленности изучаемых когорт [1095].

Обратное влияние терапии ОАС на течение ХБП изучалось в разных исследованиях. Так, было показано, что PAP-терапия положительно влияет на почечную гемодинамику у пациентов с нормаль-

ной функцией почек, что гипотетически предполагает замедление их повреждения при ХБП [1088]. Однако роль терапии РАР в этом процессе при ОАС разной степени тяжести не ясна, поскольку были получены разные результаты влияния РАР-терапии при лечении апноэ у больных с ХБП. Так в большом когортном исследовании ESADA сообщалось о замедлении падения СКФ у пациентов, использующих РАР-терапию [1096]. РАР-терапия у пациентов с клинически значимым ОАС положительно влияет на почечную фильтрацию в краткосрочной перспективе [1089]. Наблюдательное исследование сообщило о значительном снижении уровня креатинина в сыворотке крови и повышении СКФ у мужчин с тяжелой формой апноэ через 3 мес. после начала РАР-терапии [1097].

Более длительное исследование (в течение 8 лет) у пациентов с тяжелой формой ОАС, несмотря на РАР-терапию, показало, что уровень креатинина повысился [1086]. РКИ пациентов с ХБП 3 и 4 стадии не выявили статистически значимой разницы в уровне СКФ между группами с РАР-терапией и с обычным лечением в течение 1 года наблюдения [1098]. Поэтому необходимы дальнейшие исследования для определения влияния терапии ОАС на процесс прогрессирования ХБП.

ОАС и хроническая обструктивная болезнь легких. Данные исследования Sleep Heart Health Study не выявили повышенной распространенности ОАС у пациентов с легким течением ХОБЛ [1099], хотя десатурация во время сна при сочетании обеих болезней была более выражена по сравнению с теми пациентами, у кого было только одно заболевание. Однако в поздних исследованиях сообщалось о более высокой представленности ОАС у пациентов с ХОБЛ средней и тяжелой степени 10-15% [690, 1100].

ХОБЛ может иметь сложную взаимосвязь с ОАС, при этом некоторые факторы, такие как воздушная гиперинфляция, являются протективными в отношении развития ОАС, в то время как другие (задержка жидкости) способствуют его прогрессированию [691].

В настоящее время ХОБЛ включает в себя несколько клинических фенотипов, включая пациентов с гиперинфляцией и низким ИМТ (преобладающий фенотип эмфиземы) и пациентов с более высоким ИМТ и правожелудочковой СН (преобладающий фенотип хронического бронхита).

Фенотип хронического бронхита может предрасполагать к ОАС из-за более высокого ИМТ и более высокой распространенности СН, сопровождающейся задержкой жидкости. Как уже упоминалось, избыток жидкости во время сна смещается к области шеи, что ухудшает обструкцию верхних дыхательных путей [1012].

Обратная взаимосвязь (ОАС как ФР ХОБЛ) противоречива, исследования малочисленны [1101, 1102]. ОАС, по-видимому, усугубляет воспаление нижних дыхательных путей у пациентов с ХОБЛ [1103], а хроническая перемежающаяся гипоксия может способствовать повреждению легких, вызывая воспаление и окислительный стресс [1104].

Таким образом, характер взаимовлияния ХОБЛ и ОАС требует проведения дальнейших исследований.

Влияние терапии ОАС на ХОБЛ. У пациентов с сочетанием ХОБЛ и ОАС, получавших длительную РАР-терапию, выживаемость аналогична пациентам с наличием изолированного ХОБЛ, в то время как пациенты с сочетанием ХОБЛ и ОАС, не получавшие специализированной терапии, имеют более высокую смертность и частоту госпитализации при обострениях [1105, 1106].

ОАС и депрессия. В различных когортах распространенность клинической депрессии при диагностированном ОАС колеблется от 20 до 40% [1107], также отмечается рост числа депрессивных расстройств с ростом тяжести ОАС.

В то же время влияние депрессии на возникновение или прогрессирование ОАС изучено недостаточно. Отчеты о распространенности ОАС у пациентов с большим депрессивным расстройством показывают, что частота заболеваний колеблется от 15-18% [1108] до 39% [1109] (разница обусловлена возможным наличием других болезней сна, вызывающих аналогичные симптомы).

Особенности сочетания этих заболеваний состоят в том, что симптомы депрессии и ОАС могут быть идентичными, включая ухудшение когнитивных функций и избыточную дневную сонливость, что усложняет их клиническую оценку и диагностику [1110]. Предполагаемые механизмы, лежащие в основе общей клинической картины, включают фрагментацию сна, частые пробуждения и перемежающиеся эпизоды гипоксии, что ведет к церебральной гипоперфузии и нейромедиаторной дисфункции.

Взаимовлияние терапии ОАС и депрессии. Метаанализ 22 РКИ, включающих разные стратегии лечения ОАС (РАР-терапию и терапию с помощью ротовых аппликаторов), выявил клинически значимое улучшение депрессивного состояния, оцененного с использованием шкал депрессии [1111]. Анализ показал дозозависимый терапевтический ответ, при котором пациенты с наиболее тяжелыми симптомами депрессии в начале лечения активнее всего отвечали на терапию апноэ. Лечение ОАС с помощью РАР-терапии в течение 5 и более часов каждую ночь, в течение как минимум 3 мес., улучшало симптомы депрессивного состояния [1112], которые до этого не исчезали на фоне применения антидепрессантов. В свою очередь, обзор проспективных исследований, посвященных пяти различным антидепрессантам, показал, что толь-

ко два из них достоверно уменьшали степень тяжести ОАС, но при этом не влияли на сонливость или качество сна [1113]. Необходимо учитывать, что дальнейшее течение ОАС на фоне приема некоторых антидепрессантов может ухудшаться из-за увеличения веса.

Таким образом, взаимовлияние лечебных мероприятий, направленных на сочетанное лечение ОАС и депрессии, оценивается в настоящее время не однозначно. Как было показано, коморбидные заболевания часто встречаются у пациентов с ОАС. В свою очередь ОАС является потенциальным маркером хронического повреждения органов и худшего прогноза при соответствующей коморбидности [1114], что еще раз подтверждает гипотезу о двунаправленной связи между ОАС и соответствующими коморбидными заболеваниями.

РКИ продемонстрировали, что терапия первой линии при ОАС — PAP-терапия, не всегда оказывает должное влияние на коморбидные заболевания. Возможно, это связано с большим разнообразием клинических фенотипов больных ОАС и более сложным взаимодействиям в рамках патогенеза развития апноэ, что в свою очередь может приводить к различным комбинациям коморбидности при ОАС. Поэтому в дальнейшем более эффективной может быть стратегия использования комбинации нескольких методов лечения ОАС (снижение веса за счет модификации ФР, бариатрическая хирургия, увеличение регулярной физической активности, использование внутриротовых устройств и т.д.).

В связи с тем, что сопутствующие заболевания, связанные с ОАС, курируются врачами разных медицинских специальностей, пациенты могут не получать адекватного лечения нарушений дыхания во сне из-за недостаточного взаимодействия между медицинскими службами. В этом случае мультимодальные подходы к мониторингу сопутствующих заболеваний, связанных с ОАС, могут использоваться для своевременной диагностики и лечения апноэ сна.

ГЛАВА 3
Гастроэнтерологические заболевания и коморбидность

3.1. Болезни пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки и коморбидность

3.1.1. Наиболее частые варианты внутрисистемной коморбидности при заболеваниях пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки

В данном разделе будут рассмотрены варианты внутрисистемной коморбидности при заболеваниях пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. О вариантах межсистемной коморбидности и особенностях диагностического поиска при данных состояниях будет сказано в конце раздела.

Применительно к заболеваниям пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки можно выделить следующие *наиболее часто встречающиеся в терапевтической практике варианты внутрисистемной гастроэнтерологической коморбидности*:

— коморбидные функциональные расстройства, подразумевающие сочетание нарушение функции пищевода с функциональными гастродуоденальными расстройствами (таблица 18);

— функционально-органические коморбидные расстройства, которые подразумевают, например, сочетание ГЭРБ и функциональной диспепсии или язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки с функциональной изжогой или гиперчувствительностью пищевода к рефлюксу;

— сочетание двух заболеваний, характеризующихся органической коморбидностью, например, сочетание эрозивной формы ГЭРБ с язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки.

Кроме того, в данной группе коморбидных состояний выделяют эрозивно-язвенные поражения верхних отделов ЖКТ на фоне приема НПВП и аспирина, которые будут рассмотрены отдельно [1115].

Функциональные заболевания в целом, и в частности расстройства функции пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, отличаются широкой распространенностью во всем мире. Так, согласно результатам недавно выполненного крупномасштабного многонационального исследования с участием >73 000 взрослых пациентов, примерно у 40% участников были выявлены критерии функционального нарушения органов ЖКТ [1116].

Применительно к симптомам диспепсии, в соответствии с результатами популяционных исследований, проведенных в Северной Америке, Европе и Австралии, их общая распространенность среди населения колебалась в пределах от 7 до 41% и составляла в среднем ~25% [1117].

Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что распространенность ГЭРБ может достигать 33,1%, а заболеваемость имеет неуклонную тенденцию к росту во всех регионах мира [889, 890, 972]. Согласно результатам последнего метаанализа, который был опубликован в 2018 г., распространенность ГЭРБ в мире составляет примерно 13,3% [1118]. При этом было подтверждено, что вероятность развития ГЭРБ возрастает при наличии следующих ФР: возраст старше 50 лет (OR 1,32; 95% ДИ: 1,12-1,54), курение (OR 1,26; 95% ДИ 1,04-1,52), а также ожирение (OR 1,73; 95% ДИ 1,46-2,06) [1118].

Установлено, что 11-14% мужчин и 8-11% женщин в течение жизни могут заболеть язвенной болезнью [1119]. Язвенная болезнь с локализацией в двенадцатиперстной кишке встречается в 4 раза чаще, чем язвенная болезнь с локализацией в желудке. Мужчины страдают язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки чаще, чем женщины, тогда как среди пациентов с язвами желудка соотношение мужчин и женщин оказывается примерно одинаковым [1120]. Несмотря на то, что в последние годы в мире отмечено уменьшение частоты госпитализаций пациентов по поводу неосложненной язвенной болезни, регистрируется увеличение числа случаев осложнений гастродуоденальных язв, таких как кровотечение и перфорация, что обусловлено неуклонно растущим приемом НПВП [1121]. В частности, было показано, что в Великобритании от осложнений язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с при-

Таблица 18

Классификация функциональных заболеваний пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, предложенная Римскими критериями IV пересмотра (2016 г.) [1115]

Расстройства функции пищевода
A1. Функциональная загрудинная боль пищеводного происхождения
A2. Функциональная изжога
A3. Гиперсенситивный рефлюксный синдром
A4. Ком в пищеводе (*Globus*)
A5. Функциональная дисфагия
Гастродуоденальные расстройства
B1. Функциональная диспепсия
B1a.Постпрандиальный дистресс-синдром
B1b. Синдром эпигастральной боли
B2. Расстройства, сопровождающиеся отрыжкой
B2a. Аэрофагия
B2b. Чрезмерная неспецифическая отрыжка
B3. Расстройства, сопровождающиеся тошнотой и рвотой
B3a. Хронический синдром тошноты и рвоты
B3b. Синдром циклической рвоты
B3c. Каннабиоидиндуцированный рвотный синдром
B4. Синдром руминации у взрослых



Рис. 2 Алгоритм диагностического поиска при жалобах на изжогу у больных с ранее не подтвержденным диагнозом ГЭРБ [1115, 1125, 1126].
Примечание: ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ИПП — ингибиторы протонной помпы.



Рис. 3 Алгоритм диагностического поиска при жалобах на изжогу у больных с ранее подтвержденным диагнозом ГЭРБ [1115, 1125, 1126].
Примечание: ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ИПП — ингибиторы протонной помпы.

емом НПВП, ежегодно погибает >2000 пациентов, в США — >16 500 пациентов [1122].

3.1.2. Особенности ведения пациентов при заболеваниях пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки с внутрисистемной коморбидностью

Особенности диагностики функциональных заболеваний ЖКТ. В настоящее время диагноз функциональных заболеваний ЖКТ устанавливают на основании соответствия имеющихся у пациента жалоб Римским критериям IV пересмотра [1123]. В основу выделения нозологической единицы положена анатомическая локализация конкретных симптомов заболевания. Здесь мы не будем отдельно останавливаться на критериях диагностики того или иного функционального нарушения, они подробно описаны в первоисточнике [1123], а также в КР Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) [889, 1117, 1121, 1124].

В то же время, мы считаем необходимым обсудить некоторые аспекты дифференциальной диагностики жалоб, наиболее часто встречающихся у пациентов с заболеваниями верхних отделов

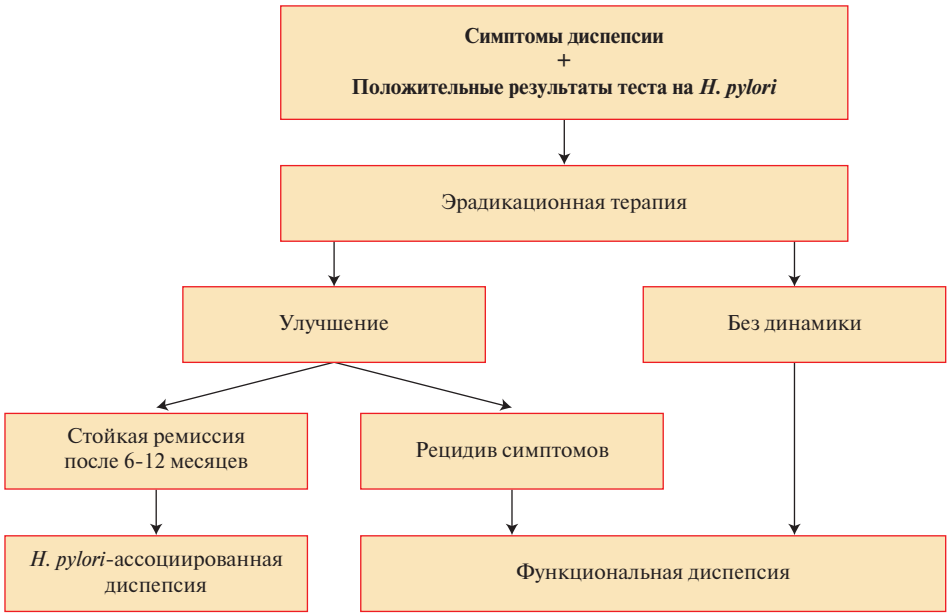


Рис. 4 Алгоритм диагностики *H. pylori*-ассоциированной диспепсии [1117].

ЖКТ. В частности, *алгоритм 1* (рисунок 2) отражает порядок действие при проведении диагностического поиска у пациента с жалобами на изжогу в случае, если ранее диагноз ГЭРБ не был подтвержден [1115, 1125, 1126].

Для проведения дифференциально-диагностического поиска при жалобах на изжогу у пациента с ранее установленным диагнозом ГЭРБ рекомендуется придерживаться порядка действий, приведенного на *алгоритме 2* [1115, 1125, 1126] (рисунок 3).

В свою очередь, *алгоритм 3* (рисунок 4) иллюстрирует то, каким образом следует обследовать пациента с жалобами на диспепсию с целью проведения дифференциального диагноза между функциональной диспепсией и диспепсией, ассоциированной с инфекцией *H. pylori* [1117].

Согласно рекомендациям РГА, для диагностики ГЭРБ и язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки необходимо проведение эзофагогастродуоденоскопии, в сочетании с биопсией слизистой с целью подтверждения диагноза, исключения предраковых изменений слизистой и ранней диагностики ЗНО [889, 1121]. Подробнее с показаниями для проведения биопсии слизистой при ГЭРБ и язвенной болезни можно ознакомиться в соответствующих документах [889, 1121].

В данном разделе нам хотелось бы отдельно обсудить вопрос о необходимость проведения эрадикационной терапии в случае выявления инфекции *H. pylori* у пациента с ГЭРБ.

В соответствии с рекомендациями РГА, посвященными данной проблеме, нет необходимости определения инфекции *H. pylori* и, тем более, ее эрадикации при ГЭРБ. В то же время авторы рекомендаций указывают, что диагностику инфекции *H. pylori* и ее эрадикацию в случае положительного результата теста следует провести тем пациентам с ГЭРБ, которым планируется назначение антисекреторной терапии на длительный срок (⩾6 мес.), т.е. пациентам с эрозивным рефлюкс-эзофагитом [889].

В этой связи следует помнить, что для получения достоверного результата теста на инфекцию *H. pylori* необходимо отменить антисекреторную терапию не менее чем за 2 нед. до предполагаемого исследования [1127, 1128].

При проведении диагностики инфекции *H. pylori* следует помнить о следующих основных моментах:

— для диагностики инфекции *H. pylori* могут использоваться инвазивные тесты, когда пациенту требуется проведение эзофагогастродуоденоскопии (быстрый уреазный тест, цитологическое исследование и гистологическое исследование биоптатов слизистой), или неинвазивные тесты, когда проведение эзофагогастродуоденоскопии не требуется (13С-уреазный дыхательный тест, исследование антигена *H. pylori* в кале, исследование антител IgG к *H. pylori* в крови);

— для проведения быстрого уреазного теста или определения *H. pylori* в биоптатах слизистой следует исследовать хотя бы два биоптата из тела желудка и один биоптат из антрального отдела желудка. Это позволяет снизить вероятность ложноотрицательного результата. Следует отметить, что быстрый уреазный тест не рекомендуют для оценки эффективности эрадикационной терапии;

— для проведения исследования антигена *H. pylori* в кале следует использовать метод имму-

ноферментного анализа с моноклональными антителами;

— для диагностики инфекции *H. pylori* с помощью серологического метода рекомендуется исследование антител только класса IgG к *H. pylori*;

— анализ крови с определением антител только класса IgG к *H. pylori* не может использоваться для определения эффективности терапии или для диагностики инфекции *H. pylori* у пациентов, ранее получавших эрадикационную терапию. Кроме того, этот тест не позволяют судить о наличии активной инфекции на момент исследования;

— отрицательный тест должен быть подтвержден двумя методами.

Особенности ДН за пациентами с ГЭРБ, язвенной болезнью и хроническим гастритом подробно описаны в Приказе №168н от 15.03.2022. Описанные в данном разделе варианты коморбидности особенностей ДН не имеют.

Особенности медикаментозной терапии при гастроинтестинальной функциональной коморбидности. В рамках концепций мультитаргетной (многоцелевой) терапии при гастроинтестинальной функциональной коморбидности могут быть использованы следующие групп ЛС:

— прокинетики (в частности, итоприд и тримебутин). Итоприд может быть эффективен в купировании симптомов функциональной диспепсии, протекающей по варианту постпрандиального дистресс-синдрома, а также входит в состав комплексной терапии ГЭРБ. В то же время, тримебутин может применяться для лечения симптомов диспепсии, функциональной или же органической, ГЭРБ, функциональных расстройств кишечника.

— препарат STW-5, который представляет собой комбинированный растительный препарат, полученный путем спиртовой экстракции из 9 лекарственных трав. В его состав входят иберийка горькая, дягиль лекарственный, ромашка аптечная, тмин обыкновенный, расторопша пятнистая, мелисса лекарственная, мята перечная, чистотел большой, солодка голая. STW-5 нормализует аккомодацию фундального отдела желудка, улучшает эвакуацию содержимого желудка, уменьшает висцеральную гиперчувствительность, снижает секрецию соляной кислоты, дает гастропротективный эффект, улучшая слизеобразование в желудке.

— препарат ребамипид, благоприятный эффект которого реализуется за счет регуляции синтеза простагландинов, влияния на эпидермальный фактор роста, повышения экспрессии белков плотных межклеточных контактов в эпителиальных клетках слизистой оболочки, снижения уровня ИЛ-8 и свободных радикалов кислорода, и направлен на защиту слизистой оболочки ЖКТ и восстановление ее естественных барьерных свойств.

— пробиотики. Перечни пробиотиков, зарегистрированных в РФ, на основании эффективности их клинического применения для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля приведены в Практических рекомендациях Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека и РГА [1129].

Особенности наблюдения и прогноза при внутрисистемной гастроэнтерологической коморбидности. Если говорить об отдаленном прогнозе при коморбидных функциональных расстройствах, то он изучен недостаточно. У большинства пациентов заболевания протекают длительно, с чередованием периодов обострения и ремиссии. Примерно у одной трети больных симптомы диспепсии исчезают самостоятельно в течение года [1117].

Риск развития язвенной болезни и рака желудка у больных с функциональной диспепсии не отличается от такового у лиц, у которых отсутствуют симптомы диспепсии [1123]. Лишь у небольшой части больных, у которых сохраняются симптомы диспепсии, что ведет к более частому обращению за медицинской помощью, прогноз заболевания может считаться менее благоприятным, поскольку большинство ЛП при лечении пациентов этой категории недостаточно эффективны [1117].

Прогноз течения функционально-органических коморбидных расстройств, и расстройств, характеризующихся органической коморбидностью, будет определяться стадией, прогрессированием и развитием осложнений основного органического расстройства, т.е. ГЭРБ и/или язвенной болезни. На сегодняшний день в литературе нет данных о том, что сочетание ГЭРБ и язвенная болезнь ассоциировано с более высоким риском развития рака желудка или аденокарциномы пищевода.

3.1.3. Наиболее частые варианты межсистемная коморбидность при заболеваниях пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки

Если говорить о межсистемной коморбидности при заболеваниях верхних отделов ЖКТ, то следует выделить следующие наиболее часто встречающиеся варианты:

— ГЭРБ и заболевания сердечно-сосудистой системы;

— заболевания желудка, двенадцатиперстной кишки и ССЗ.

ГЭРБ и заболевания сердечно-сосудистой системы. Небольшие наблюдательные исследования и клинические наблюдения позволяют предположить, что ГЭРБ может быть задействована в развитии ФП посредством следующих патогенетических

механизмов: локальное воспаление стенки левого предсердия, учитывая его близость к пищеводу, влияние системного воспаления при развитии эзофагита [1130], влияние вагусной стимуляции [1131, 1132]. Кроме того, имеются сведения о развитии очаговых перикардитов и миокардитов, ассоциированных с ГЭРБ [1133], что, в свою очередь, может вызывать нарушения ритма. Не исключается также механическое воздействие гигантских параэзофагеальных грыж на левое предсердие путем прямого давления, что приводит к уменьшению кровоснабжения сердца, вызывая относительную ишемию, которая может привести к приступам стенокардии [1134] и аритмии [1135].

Для выявления взаимосвязи между нарушениями ритма сердца и ГЭРБ следует обращать внимание на жалобы пациента о появлении субъективных ощущений, связанных с аритмией, в ситуациях, провоцирующих гастроэзофагеальный рефлюкс (например, после приема пищи, при наклонах туловища вперед или в положении лежа через короткое время после еды, а также в случае приема пищи менее чем за 2-3 часа до сна и т.д.), связь между симптомами аритмии и симптомами ГЭРБ, такими как изжога, отрыжка, эпизоды регургитации и т.д.

Безусловно для подтверждения ассоциации между ГЭРБ и нарушениями ритма сердца, как и другими внепищеводными проявлениями ГЭРБ, требуется проведение эзофагогастродуоденоскопии, которая позволит верифицировать диагноз ГЭРБ. При эндоскопически негативной форме заболевания, а также на втором этапе диагностического поиска, для подтверждения связи между ГЭР и внепищеводными проявлениями, необходимо проведение суточной pH-импедансометрии. Для повышения диагностической ценности исследования возможно одновременное проведение суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру [1136].

Аналогичный алгоритм обследования предлагается и в случае подозрения на наличие у пациента другого внепищеводного проявления ГЭРБ, которыми могут являться в частности: хронический кашель, связанный с рефлюксом, хронический ларингит, БА, эрозии эмали зубов и т.д. [889].

Установлено, что лечение ГЭРБ ИПП при пароксизмальной форме ФП приводит к урежению пароксизмов [1132]. Предполагается, что ИПП, способствуя уменьшению воспаления в слизистой пищевода, могут опосредованно оказывать благоприятное влияние на миокард, тем самым уменьшая частоту и продолжительность приступов аритмии. Не исключают возможность влияния ИПП на функционирование АТФ-зависимых калиевых каналов сердца [1137]. Следует отметить, что как в отношении купирования пищеводных, так и внепищеводных проявлений ГЭРБ наибольший эффект может быть достигнут при применении комбинированной терапии, включающей наряду с ИПП также антациды, прокинетики, эзофагопротекторы, а в некоторых случаях и ребамипид, и препараты урсодезоксихолевой кислоты [889].

Заболевания желудка, двенадцатиперстной кишки и сердечно-сосудистые заболевания. В литературе описан "гастрокардиальный" синдром, обусловленный рефлекторным взаимодействием нервной системы ЖКТ и сердца. Симптомокомплекс включает боли в груди некардиального происхождения, одышку, сердцебиение, перебои в работе сердца [1138]. В рамках гастрокардиального синдрома описаны также суправентрикулярные тахикардии до 80% которых составляют атриовентрикулярные реципрокные тахикардии и атриовентрикулярные узловые реципрокные тахикардии [1139].

Одной из причин возникновения гастрокардиального синдрома является возбуждение блуждающего нерва, возникающее при повышении восприимчивости к раздражению механорецепторов и хеморецепторов, которые расположены в нижних отделах пищевода, желудке и начальных отделах кишечника. Характерные симптомы возникают при переполнении желудка пищей, аэрофагии (заглатывании большого количества воздуха). Повышенное внутрибрюшное давление вследствие выраженного метеоризма и раздражения блуждающего нерва высоко стоящей диафрагмой также может приводить к развитию нарушений ритма [1140].

Основное значение для диагностики гастрокардиального синдрома имеют эзофагогастродуоденоскопия и суточная pH-импедансометрия. Кроме того, учитывая установленную роль инфекции *H. pylori* в генезе диспептических жалоб и развитии эрозивно-язвенных изменений слизистой верхних отделов ЖКТ, целесообразно у данной категории пациентов выполнять исследования для диагностики инфекции *H. pylori* и, при положительном результате теста, назначать эрадикационную терапию с последующим подтверждением ее эффективности.

Что касается подходов к терапии гастрокардиального синдрома, то было показано, что применение антисекреторных препаратов в лечении таких пациентов приводило к купированию не только диспептических жалоб, но и болей в грудной клетке, а также к урежению нарушений сердечного ритма [1138, 1139]. Кроме того, в ряде исследований было показано, что эффективная эрадикационная терапия по поводу инфекции *H. pylori* способствует улучшению течения ИБС: уменьшению частоты приступов стенокардии, снижению потребности в антиангинальных препаратах, повышению толерантности к физической нагрузке [1141, 1142].

3.2. Эрозивно-язвенные поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов и аспирина

В настоящее время прием препаратов группы НПВС крайне распространен среди населения. По оценкам экспертов, на долю НПВС приходится до 8% назначений ЛП во всем мире, и наиболее часто их принимают пациенты в возрасте 65 лет и старше. Кроме того, поскольку НПВС относятся к группе безрецептурных препаратов, многие пациенты убеждены в их безопасности, что ведет к самостоятельному, без согласования с врачом, увеличению дозы препарата и кратности приема.

Следствием такого бесконтрольного использования НПВС является высокая частота возникновения гастродуоденальных язв и эрозий, которая в таких случаях может увеличиваться в 5 раз. Согласно данным крупных РКИ, частота возникновения нежелательных явлений со стороны верхних отделов ЖКТ, к которым относятся неосложненные симптоматические эрозивно-язвенные поражения слизистой на фоне применения неселективных НПВП, составляет 2,7-4,5% в год. Частота осложнений (кровотечение или перфорация) находится в пределах от 1,0% до 1,5% в год [1143, 1144].

На фоне приема НПВП, в том числе и аспирина, наблюдаются поражения слизистой оболочки не только желудка и двенадцатиперстной кишки, но и тонкой и толстой кишки, при этом на долю последних приходится до 40% всех серьезных нежелательных явлений со стороны ЖКТ, связанных с приемом этой группы препаратов [1145]. Данная категория осложнений, ассоциированных с приемом НПВП и аспирина, будет рассмотрена далее, в разделе, посвященном коморбидности при заболеваниях тонкой и толстой кишки.

Особенности ведения пациентов с эрозивно-язвенными поражениях верхних отделов ЖКТ. Наиболее частыми проявлениями побочного действия НПВП на верхние отделы ЖКТ, которые могут наблюдаться примерно у 40% пациентов, получающих эти препараты, являются симптомы диспепсии, такие как тошнота, рвота, боль в животе, изжога. Однако, важно помнить о том, что наличие симптомов не обязательно предполагает повреждение слизистой верхних отделов ЖКТ. К примеру, у 50-60% пациентов, у которых на фоне приема НПВП возникают эрозивно-язвенные изменения слизистой, симптомы поражения органов ЖКТ могут отсутствовать и, напротив, примерно у 50% пациентов с неизменной слизистой ЖКТ могут отмечаться симптомы диспепсии [1146-1148].

Среди ФР развития эрозивно-язвенных поражений слизистой на фоне приема НПВП выделяют главные и дополнительные [1149, 1150]. К главным ФР относятся:

— наличие в анамнезе язвенной болезни, осложненной или неосложненной,

— одновременный прием НПВП и дезагрегантов,

— возраст старше 75 лет,

— возраст старше 65 лет при наличии дополнительных ФР.

Среди дополнительных ФР выделяют следующие:

— анемия (уровень гемоглобина <110 г/л),

— нарушение функции почек (рСКФ <30),

— сопутствующее заболевание печени,

— воспалительные изменения слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ,

— межлекарственные взаимодействия (препараты из группы бисфосфонатов, препараты лития, спиронолактон, фенитоин, карбамазепин),

— тромбоцитопения (<50 000 кл в мкл),

— нахождение в отделении реанимации и интенсивной терапии,

— ЗНО.

На основании наличия и количества ФР у пациента принято выделять следующие *группы риска развития эрозивно-язвенных поражений слизистой верхних отделов ЖКТ*:

- высокий риск (в анамнезе осложненная язвенная болезнь (особенно недавняя) ИЛИ любой ГЛАВНЫЙ ФР ИЛИ множественные (>2) дополнительные ФР);
- умеренный риск (1-2 дополнительных ФР);
- низкий риск (нет ФР).

К методам диагностики поражений верхних отделов ЖКТ на фоне приема НПВП относят прежде всего эндоскопическое исследование.

Показаниями к эндоскопическому исследованию могут служить следующие симптомы и состояния (симптомы заболеваний верхних отделов ЖКТ, удовлетворяющие следующим критериям[108] [1124]:

— отсутствие ответа на эмпирическую терапию;

— наличие симптомов тревоги;

— симптомы, впервые возникшие в возрасте 50 лет и старше;

— дисфагия;

— одинофагия;

— симптомы ГЭРБ;

— тошнота (при отсутствии других причин);

— железодефицитная анемия (особенно при отрицательных результатах колоноскопии);

— изменения, выявленные при применении методов визуализации.

[108] George F Longstreth, Brian E Lacy. Approach to the adult with dyspepsia. Official reprint from UpToDate®. Literature review current through: Mar 2023.

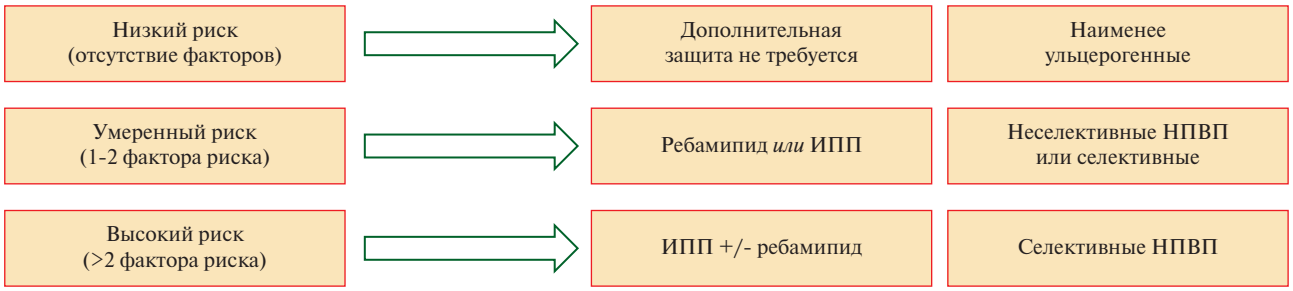


Рис. 5 Подходы к профилактике повреждения слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ на фоне терапии НПВП и аспирином [1143].
Примечание: ИПП — ингибиторы протонной помпы, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

Возможная роль инфекции *H. pylori* в развитии ассоциированных с приемом НПВП эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки долгое время оставалась дискутабельной [1143]. Тем не менее, согласно решению последнего согласительного совещания "Маастрихт-VI" (комментарий к положению 8), *инфекция H. pylori* рассматривается как *независимый ФР развития НПВП-гастропатии (уровень доказательности — высокий (1А), согласие экспертов — 100%)*.

В то же время, авторы консенсуса обращают внимание на то, что хотя эрадикация *H. pylori* и снижает риск ассоциированных с приемом НПВП эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, она полностью его не устраняет. Поэтому больным с высоким риском развития повреждений слизистой на фоне приема НПВП все же показано назначение ИПП *(уровень доказательности — высокий (1А))*.

В консенсусе "Маастрихт-VI" отдельно выделяется группа пациентов, получающих низкие дозы аспирина (50 мг/сут.). Поскольку считается, что на фоне терапии такими дозами препарата риск развития эрозивно-язвенных поражений слизистой ЖКТ и желудочно-кишечного кровотечения является незначительным (примерно 1 случай на 100 и 1000 пациентов, соответственно), авторы консенсуса считают целесообразным рекомендовать исследование и, при положительном результате теста, лечение инфекции *H. pylori* только пациентам группы высокого риска, получающим низкие дозы аспирина. При этом не следует забывать о возможности назначения ИПП таким пациентам, особенно при наличии в анамнезе язвенной болезни *(уровень доказательности — высокий (1А))* [1128].

Основу профилактики эрозивно-язвенных поражений слизистой, вызванных приемом НПВП и аспирина, составляют активное выявление, оценка и модификация ФР.

Подходы к профилактике повреждения слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ на фоне терапии НПВС и аспирином представлены на *алгоритме 4* (рисунок 5) и основываются на принадлежности пациента к той или иной группе риска [1143, 1149].

При назначении лечения по поводу эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных приемом НПВП или аспирина, прежде всего *необходимо решить вопрос о возможности отмены препаратов данной группы* и замены их другими анальгетиками или селективными ингибиторами циклооксигеназы-2.

При возможности отмены препаратов, назначаются ИПП в стандартных дозах на срок 4-8 нед. в зависимости от локализации поражения. В случае, если выявлены осложнения эрозивно-язвенного повреждения, лечение проводится с применение двойных стандартных доз ИПП.

При невозможности отмены НПВП или аспирина или замены их на препараты с менее выраженным ульцерогенным действием, лечение эрозивно-язвенных поражений проводят на фоне их продолжающегося приема с применением двойных стандартных доз ИПП. Для повышения эффективности курсового лечения ИПП, они могут быть назначены в комбинации с препаратами висмута или ребамипидом.

При выявлении инфекции *H. pylori*, рекомендуется проведение эрадикационной терапии, основные принципы и схемы эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* приводятся в соответствующих рекомендациях [1127, 1128].

Особенности прогноза при эрозивно-язвенных поражениях верхних отделов ЖКТ. Применение НПВП и аспирина ассоциировано с высокой частотой развития эрозивно-язвенных повреждений слизистой как верхних, так и нижних отделов ЖКТ и, как следствие, с риском желудочно-кишечного кровотечения, которое может стать причиной летального исхода. Поэтому перед назначением препаратов данной группы рекомендуется тщательная оценка имеющихся у пациента показаний к применению и ФР повреждения слизистой ЖКТ, а также их модификация при возможности.

Кроме того, целесообразно назначить НПВП с наименее выраженным ульцерогенным действи-

ем в наименьшей эффективной дозе на наиболее короткий срок, а также заменить неселективный НПВП на селективный ингибитор циклоксигеназы-2 или на препарат другого класса, обладающий анальгетическим эффектом [1143].

Пациентам группы высокого риска повреждения слизистой ЖКТ на фоне приема НПВП и аспирина с целью минимизации риска осложнений рекомендуется назначение ИПП в виде монотерапии или в комбинации с ребамипидом [1121, 1143].

3.3. Болезни тонкой и толстой кишки и коморбидность

Проблема коморбидности заболеваний системы пищеварения является актуальной в клинической практике, так как коморбидное течение имеет широкую распространенность, а дальнейшее изучение этого вопроса позволяет разработать алгоритмы для оптимизации диагностики и лечения данной группы пациентов.

3.3.1. Наиболее частые варианты коморбидности болезней тонкой и толстой кишки в терапевтической практике

Наиболее частыми вариантами коморбидности болезней тонкой и толстой кишки, встречающимися в практике врача-терапевта, являются сочетание функциональных расстройств верхних и нижних отделов ЖКТ (синдром перекреста функциональных нарушений или overlap-синдром), НПВП-ассоциированные поражения гастродуоденальной зоны, тонкой и толстой кишки, первичный склерозирующий холангит и воспалительные заболевания кишечника. Далее рассмотрим подробнее каждый из этих вариантов коморбидности.

Синдром раздраженного кишечника и функциональная диспепсия. По результатам исследования среди населения 33 стран в 2020 г. общая распространенность функциональных гастроинтестинальных расстройств составила 40,3% среди опрошенных через интернет и 20,7% по данным очных интервью [1117, 1151,1152].

Наиболее частыми заболеваниями являются функциональная диспепсия, распространенность которой составила 7,2 и 4,8% и синдром раздраженного кишечника (СРК) — 4,1 и 1,5%, соответственно [1117, 11151]. Согласно эпидемиологическим исследованиям в разных странах, больные с диспепсией составляют ~2-10% пациентов, приходящих на прием к ВОП [1117]. У 30% пациентов с функциональной патологией ЖКТ присутствуют два и более функциональных гастроинтестинальных расстройства [1152].

Сочетание СРК и функциональной диспепсии встречается наиболее часто — у 15-44,6% пациентов с функциональными гастроинтестинальными расстройствами. Частота сопутствующего СРК у больных с функциональной диспепсии колеблется, по разным данным, от 13 до 71%, а частота сопутствующей функциональной диспепсии у пациентов с СРК — от 23 до 87% [1153-1155].

НПВП-ассоциированная энтероколопатия. В Европе НПВП назначают 82% ВОП и 84% ревматологов поликлиники, а в стационаре их применяют у 20% больных. Наиболее часто НПВП назначают для симптоматической коррекции проявлений ревматологических заболеваний [1156]. Почти 2/3 всех случаев поражения ЖКТ, ассоциированного с приемом НПВП, приходится на тонкую кишку[109] [1157, 1158].

Исследование с применением двойной баллонной энтероскопии выявило повреждение слизистой оболочки тонкой кишки у 50% пациентов, принимающих НПВП, по сравнению с 5% в контрольной группе. В исследовании типа "случай-контроль" с использованием непрямых методов признаки воспаления дистальных отделов тонкой кишки и толстой кишки выявлены у 2/3 пациентов, принимавших НПВП [1159].

У пациентов, регулярно принимавших НПВП не менее 2 нед., при эндоскопическом исследовании органов ЖКТ выявлено частое сочетание НПВП-индуцированного поражения различных отделов ЖКТ (эрозиии, язвы, геморрагии, стриктуры, признаки кровотечения): гастроэнтеропатия у 48,9%, гастроколопатия у 28,6%, гастроэнтероколопатия у 20,4% [1158, 1160].

Выявлено, что НПВП-колопатия гораздо чаще встречалась у больных с НПВП-гастропатией, чем без нее: 28,6 и 3,3%, соответственно [1157, 1161]. Применение селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 снижает риск развития энтеропатии и колопатии на 50% по сравнению с неселективными НПВП[110].

Воспалительные заболевания кишечника и первичный склерозирующий холангит. В последние десятилетия во всем мире отмечается неуклонный рост заболеваемости ВЗК, в том числе за счет улучшения диагностики.

По результатам отдельных эпидемиологических исследований, распространенность воспалительных заболеваний кишечника в РФ составляет 19,3-29,8 случаев на 100 тыс. населения для язвенного колита и 3,0-4,5 на 100 тыс. населения для болезни Крона [1162-1164].

Установлено, что частота возникновения первичного склерозирующего холангита при воспалительных заболеваниях кишечника составляет 12-15%, в то время как у 70-80% пациентов с пер-

[109] L.M.W.K. Song, N. E. Marcon. NSAIDs: Adverse effects on the distal small bowel and colon. Official reprint from UpToDate® www.uptodate.com

[110] Там же.

вичным склерозирующим холангитом диагностируют воспалительные заболевания кишечника, в основном язвенный колит [1165, 1166]. Согласно эпидемиологическим исследованиям в Европе, заболеваемость первичным склерозирующим холангитом составляет 1,3 на 100 000 человек в год, а распространенность достигает 16,2 на 100 000 человек [1167].

3.3.2. Особенности ведения пациентов с коморбидностью болезней тонкой и толстой кишки в терапевтической практике

Диагностика коморбидных функциональных расстройств осуществляется на тех же принципах, что и изолированных функциональных расстройств ЖКТ. Диагнозы СРК и функциональной диспепсии — это диагнозы исключения, они устанавливаются при соответствии жалоб пациента Римским критериям IV, исключении органических заболеваний ЖКТ и отсутствии "симптомов тревоги" [1117, 1151].

Согласно рекомендациям РГА, диагностические мероприятия *при подозрении на СРК* включают общий анализ крови, биохимический анализ крови, исследование кала на скрытую кровь, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопия (с биопсией двенадцатиперстной кишки при подозрении на целиакию), илеоколоноскопию с биопсией терминального отдела тонкой и толстой кишки, при диарейном и смешанном варианте также рекомендуется определение содержания антител к тканевой трансглутаминазе в крови IgA или IgG (при селективном иммунодефиците IgA), исследование кала на кишечные инфекции, токсины А и В *Clostridium difficile*, уровень фекального кальпротектина, проведение водородного дыхательного теста с глюкозой или лактулозой [1151]. Алгоритм дифференциально-диагностического поиска при хронической диарее представлен на рисунке 6[111].

При диагностике *функциональной диспепсии* обязательный объем обследования включает клинический и биохимический анализы крови, анализ кала, эзофагогастродуоденоскопия, УЗИ органов брюшной полости, исследование для выявления инфекции *H. pylori* [1117].

Таким образом, *функциональная диспепсия и СРК* имеют общие диагностические критерии: общая продолжительность симптомов (6 мес. и более), текущая активность симптомов (последние 3 мес.), частота возникновения симптомов (в среднем, по крайней мере, 1 день в неделю), отсутствие явных анатомических или физиологических патологий, выявленных при проведении диагностических обследований [1117, 1151, 1154].

Проблема *коморбидности НПВП-ассоциированного поражения верхних и нижних отделов ЖКТ* представляется особенно актуальной в связи с тем, что в подавляющем большинстве случаев НПВП-индуцированное поражение кишки протекает бессимптомно или с неспецифическими симптомами, что осложняет его своевременную диагностику [1143].

Клинические проявления НПВП-ассоциированных энтероколопатий могут включать[112]:

- гипоальбуминемию, железодефицитную анемию (при хронической кровопотере 2-10 мл/сут.);
- эрозии, язвы, перфорации;
- стриктуры толстой кишки;
- осложненное течение дивертикулярной болезни;
- развитие колита, напоминающего воспалительные заболевания кишечника (язвенную болезнь);
- сегментарный ишемический колит.

В отношении НПВП-ассоциированных энтероколопатий принято выделять следующие группы риска развития эрозивно-язвенных поражений слизистой нижних отделов ЖКТ[113] [1143]:

- высокий риск (в анамнезе — осложнения язвенной болезни *или/и* дивертикулит, осложненный кровотечением, *или* множественные (>2) дополнительные ФР);
- умеренный риск (1-2 дополнительных ФР: возраст >65 лет; высокая доза НПВП; выраженные нарушения состава кишечной микробиоты (существенная потеря грамположительных бактерий и рост грамотрицательных бактерий); язвенный колит в анамнезе; одновременный прием аспирина (в т.ч. в низких дозах)/НПВП, ГКС или антикоагулянтов);
- низкий риск (нет ФР).

Инструментальное исследование тонкой кишки в повседневной практике врача поликлиники затруднено, в связи с отсутствием необходимого оборудования в условиях амбулаторно-поликлинического звена. При подозрении на поражение тонкой кишки необходимо проведение инструментального исследования других отделов ЖКТ — эзофагогастродуоденоскопи и колоноскопии.

Для диагностики поражения тонкой кишки используется видеокапсульная эндоскопия и двухбаллонная энтероскопия, что в настоящее время возможно только в специализированных центрах. Эти исследования показаны пациентам, регулярно принимающим НПВП, в случае выявления у них

[111] Bonis P. A.L., Lamont J. T. Suggested approach to the evaluation of chronic diarrhea in adult patients in resource-rich settings. Official reprint from UpToDate®. www.uptodate.com

[112] L.M.W.K. Song, N. E. Marcon.

[113] Там же.

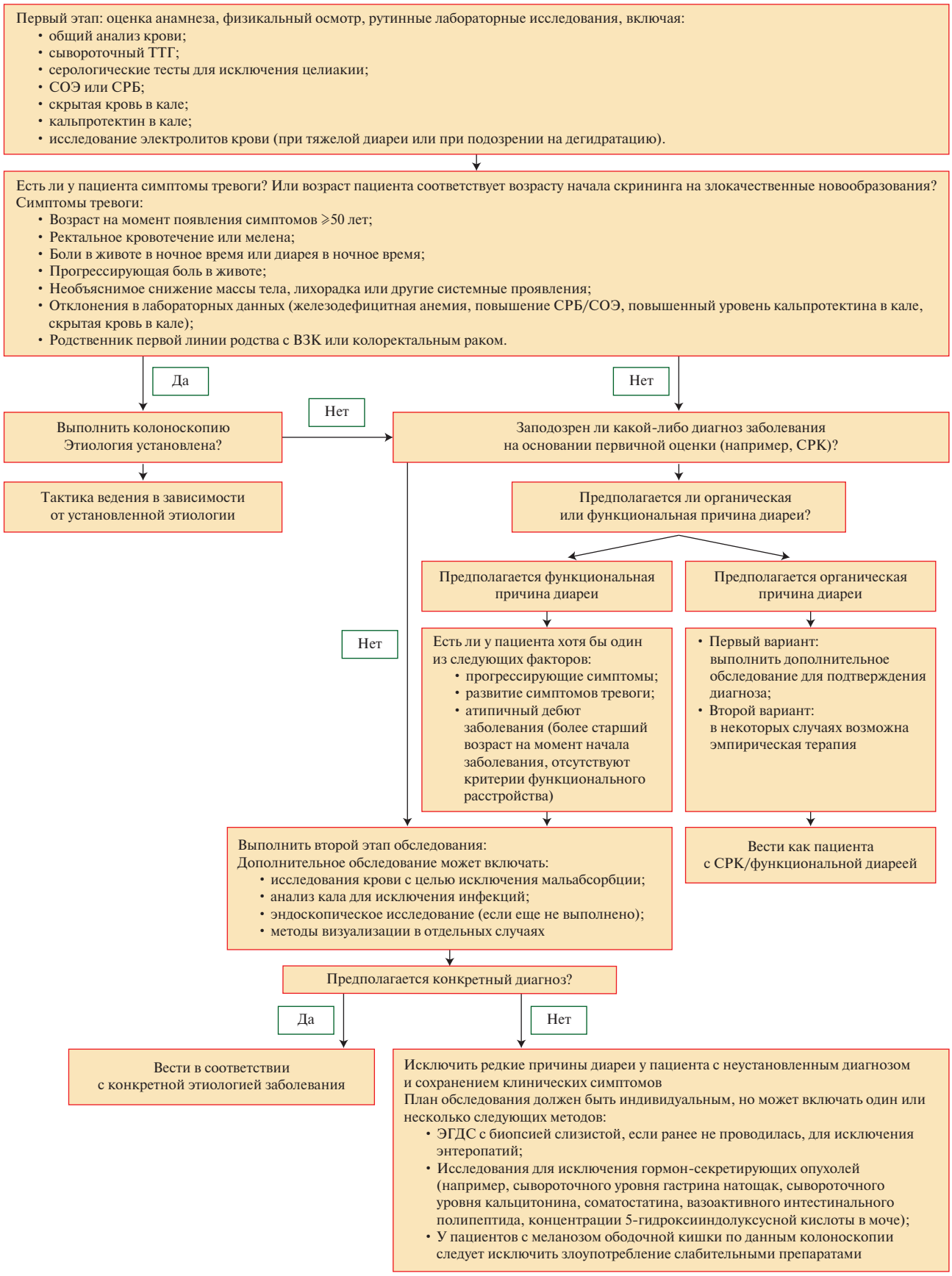


Рис. 6 Алгоритм дифференциально-диагностического поиска при хронической диарее.
Примечание: ВЗК — воспалительные заболевания кишечника, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, СРК — синдром раздраженного кишечника, ТТГ — тиреотропный гормон, ЭГДС — эзофагодуоденоскопия.

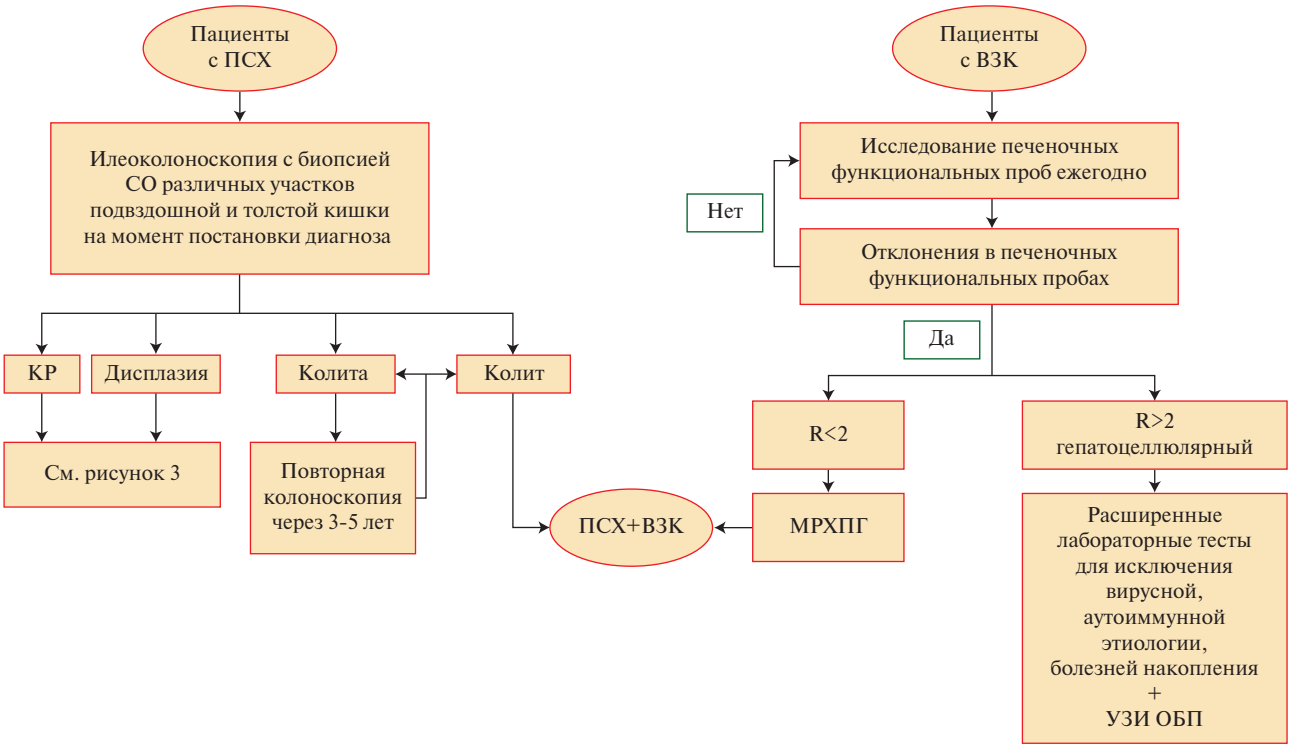


Рис. 7 Алгоритм обследования пациента с впервые установленным диагнозом воспалительными заболеваниями кишечника или первичного склерозирующего холангита [1168].

Примечание: R-коэффициент рассчитывается с помощью следующего уравнения: (аланинаминотрансфераза/верхняя граница нормы аланинаминотрансферазы/верхняя граница нормы щелочной фосфатазы. ВЗК — воспалительные заболевания кишечника, КР — колоректальный рак, МРХПГ — магнитно-резонансная холангиопанкреатография, ПСХ — первичный склерозирующий холангит, СО — слизистая оболочка, УЗИ ОБП — ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

признаков скрытого кишечного кровотечения (при отсутствии изменений со стороны слизистой при эзофагогастродуоденоскопии и колоноскопии), железодефицитной анемии (при неустановленном источнике кровотечения и достаточном поступлении железа с пищей) и гипоальбуминемии[114] [1143, 1160].

Учитывая частую коморбидность, при выявлении *воспалительных заболеваний кишечника* обязательным является обследование для исключения сопутствующего заболевания печени, в первую очередь первичного склерозирующего холангита, т.к. примерно у 40-50% пациентов течение первичного склерозирующего холангита проходит бессимптомно (исследование печеночных функциональных проб, проведение УЗИ органов брюшной полости) [1163, 1164].

Для первичного склерозирующего холангита характерно прогрессирующее течение, приводящее к развитию цирроза печени, портальной гипертензии и печеночной недостаточности. Установлено, что выявление первичного склерозирующего холангита при воспалительных заболеваниях кишечника соответствует определенному фенотипу воспалительных заболеваний кишечника с отличиями в клиническом течении заболевания и более неблагоприятным прогнозом [1166].

Согласно рекомендациям РГА, спектр обследований при подозрении на первичный склерозирующий холангит включает общий и биохимический анализы крови, магнитно-резонансную холангиопанкреатографию, биопсию печени при подозрении на поражение малых протоков [1166]. Алгоритм обследования пациента с впервые установленным диагнозом воспалительного заболевания кишечника или первичного склерозирующего холангита приведен на рисунке 7 [1168].

Особенности ДН пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника подробно описаны в Приказе №168н от 15.03.2022 и соответствующих КР [1163, 1164].

В соответствие с Европейским консенсусом по профилактике, диагностике и лечению оппортунистических инфекций при воспалительных заболеваниях кишечника, такие пациенты подлежат обязательной вакцинопрофилактике (уровень убедительности рекомендаций — B; уровень достоверности доказательств — 3). Необходимым минимумом вакцинопрофилактики является [1163, 1164]:

- рекомбинантная вакцина против HBV;
- поливалентная инактивированная пневмококковая вакцина;
- трехвалентная инактивированная вакцина против вируса гриппа;

[114] Там же.

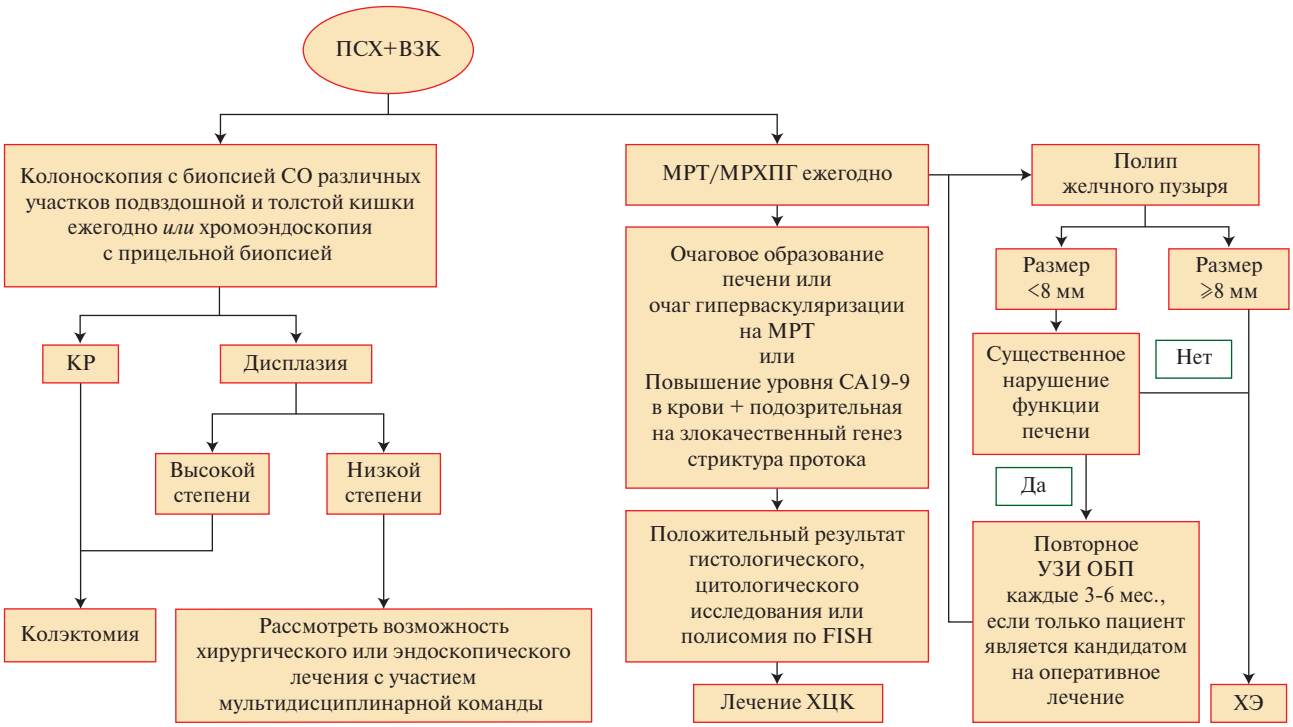


Рис. 8 Алгоритм выбора тактики в отношении скрининга ЗНО у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в сочетании с первичным склерозирующим холангитом [1168].

Примечание: ВЗК — воспалительные заболевания кишечника, КР — колоректальный рак, МРТ — магнитно-резонансная томография, МРХПГ — магнитно-резонансная холангиопанкреатография, ПСХ — первичный склерозирующий холангит, СО — слизистая оболочка, УЗИ ОБП — ультразвуковое исследование органов брюшной полости, ХЦК — холангиоцеллюлярная карцинома, ХЭ — холецистэктомия, FISH — флуоресцентная гибридизация *in situ*.

• для женщин до 26 лет, при отсутствии вируса на момент скрининга рекомендуется вакцинация от вируса папилломы человека;

• вакцины против COVID-19 (у пациентов, получающих высокие дозы СГКС, инфликсимаб или иммуносупрессоры, имеется риск формирования недостаточного иммунного ответа).

При наличии воспалительных заболеваний кишечника у пациентов с первичного склерозирующего холангита необходимо ежегодно проводить колоноскопию [1166]. Аналогично, следует ежегодно выполнять исследование уровня онкомаркера CA19-9 в крови, УЗИ органов брюшной полости и/или МРТ органов брюшной полости пациентам в сочетании с воспалительными заболеваниями кишечника и первичным склерозирующим холангитом с целью своевременной диагностики холангиоцеллюлярной карциномы [1168]. Рисунок 8 иллюстрирует алгоритм выбора тактики в отношении скрининга ЗНО у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в сочетании с первичным склерозирующим холангитом [1168].

Особенности медикаментозной терапии болезней тонкой и толстой кишки при коморбидности. В рамках концепций мультитаргетной (многоцелевой) терапии при гастроинтестинальной функциональной коморбидности могут быть использованы следующие групп ЛС:

— синтетические холиноблокаторы, нормализующие двигательную активность кишечника, и, кроме того, повышающие порог болевой чувствительности за счет воздействия на глутаматные рецепторы синапсов задних рогов спинного мозга [1169]. Представителем данной группы препаратов является тримебутин, который безопасен при длительным применении, а также эффективен для лечения сочетанных функциональных заболеваний (например, синдрома функциональной диспепсии и СРК.

— препарата STW-5, который представляет собой комбинированный растительный препарат, полученный путем спиртовой экстракции из 9 лекарственных трав. В его состав входят иберийка горькая, дягиль лекарственный, ромашка аптечная, тмин обыкновенный, расторопша пятнистая, мелисса лекарственная, мята перечная, чистотел большой, солодка голая. В исследованиях установлено, что действие STW 5 заключается в нормализации моторики различных отделов ЖКТ, снижении висцеральной чувствительности и повышенного газообразования, противовоспалительном и антиоксидантном действии. Препарата STW-5 может быть назначен для уменьшения боли в животе, нормали-

зации частоты и консистенции стула, купирования симптомов диспепсии. При предположительном диагнозе функциональной диспепсии и СРК, а также их сочетании STW 5 может назначаться сразу, до получения результатов полного обследования, для уменьшения выраженности симптомов [1170].

— пробиотики. Перечни пробиотиков, зарегистрированных в РФ, на основании эффективности их клинического применения для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля приведены в Практических рекомендациях Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека и РГА [1129].

Основу профилактики эрозивно-язвенных поражений слизистой, вызванных приемом НПВП и аспирина, составляют активное выявление, оценка и модификация ФР.

Медикаментозная терапия воспалительных заболеваний кишечника в сочетании с первичным склерозирующим холангитом не имеет отличительных особенностей и подробно рассматривается в соответствующих КР [1163, 1164, 1166].

Особенности прогноза болезней тонкой и толстой кишки при коморбидности. Являясь доброкачественным заболеванием, СРК, в том числе в сочетании с другими функциональными нарушениями, прежде всего функциональной диспепсией, не повышают риск органических заболеваний ЖКТ и не требует дополнительного планового ДН и контрольных обследований [1117, 1151].

И первичный склерозирующий холангит, и воспалительные заболевания кишечника ассоциированы с высоким риском развития ЗНО, однако их сочетание увеличивает этот риск в несколько раз и требует проведения скрининговых исследований для выявления холангиокарциномы или колоректального рака в более короткие сроки (проведение колоноскопии с биопсией слизистой толстой кишки с интервалом 1 раз в год; исследование уровня онкомаркера CA19-9 в крови, проведение УЗИ органов брюшной полости и/или МРТ органов брюшной полости 1 раз в год) [1166, 1168].

3.4. Болезни печени, желчного пузыря и коморбидность

3.4.1. Наиболее частые варианты коморбидности болезней печени и желчного пузыря в терапевтической практике

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — представляет собой патологическое состояние, связанное с накоплением жира в печени (>5% гепатоцитов), не обусловленное чрезмерным употреблением алкоголя. На сегодняшний день, НАЖБП является наиболее распространенным коморбидным заболеванием печени [1171, 1172].

НАЖБП может протекать в форме простого стеатоза или неалкогольного стеатогепатита — стеатоза с воспалением гепатоцитов, некрозом и фиброзом [1173].

Среди ФР неалкогольного стеатогепатита можно выделить женский пол, возраст старше 50 лет, наличие МС или его компонентов [1174]. Безусловно, в большинстве случаев, НАЖБП развивается у пациентов с ожирением или избыточной МТ, однако наличие повышенного ИМТ не является обязательным критерием для постановки диагноза этого заболевания печени.

Распространенность НАЖБП увеличивается во всем мире, и по данным западных исследователей составляет до 40%. В странах Азии ~30% населения страдает этим заболеванием [1175, 1176].

В России цифры распространенности сопоставимы с общемировыми: данные многоцентрового наблюдательного исследования DIREG2 продемонстрировали, что у 37,3% пациентов обращающихся в амбулаторный прием выявляется НАЖБП [1177]. У 37% пациентов с ожирением и НАЖБП со временем развивается неалкогольный стеатогепатит, который в последующем может приводить к развитию выраженного фиброза и цирроза [1178].

Среди наиболее часто встречающихся коморбидных заболеваний, при НАЖБП можно выделить сочетание с ССЗ, СД, желчекаменной болезнью, ХБП, синдромом ОАС, остеопорозом [1173].

Ряд авторов рассматривают НАЖБП одним из компонентов МС, другие — ассоциированным состоянием [3]. По данным исследования Marchesini G, et al., наличие МС было связано с более чем 3-кратным увеличением вероятности наличия неалкогольного стеатогепатита или значительного фиброза печени (стадия 3 или выше по шкале METAVIR) [1179].

К заболеваниям, при которых происходит накопление жира в печени также относят некоторые эндокриннные заболевания: синдром поликистозных яичников, гипотиреоз, гипогонадизм, гипопитуитаризм. Кроме того, стеатоз может развиться после панкреато-дуоденальной резекции. Описаны новые ассоциации с НАЖБП: болезни центральной нервной системы, включая болезнь Альцгеймера, расстройства настроения, расстройства пищевого поведения, ГЭРБ, псориаз[115] [1178, 1180].

НАЖБП и сердечно-сосудистые заболевания. Большое количество исследований свидетельствуют в пользу связи НАЖБП с дисфункцией эндотелия (независимо от других ФР ССЗ), жесткостью артериальной стенки и диастолической дисфункцией ЛЖ [1181-1183]. Помимо этого, НАЖБП, особенно в форме стеатогепатита, рассматривается как про-

[115] Association Between Psoriasis and Nonalcoholic Fatty Liver Disease Among Outpatient US Adults. Dermatology. JAMA Dermatology. JAMA Network. https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/2792451.

воспалительное и протромботическое состояние. Совокупность этих факторов приводят к тому, что ССЗ являются наиболее частой причиной смерти пациентов с НАЖБП.

ИБС и головного мозга, АГ, нарушение ритма сердца, особенно ФП, дислипидемия представляют собой наиболее частые коморбидности, сопутствующие стеатозу печени [1184]. При этом заболеваемость ССЗ значимо возрастает при наличии НАЖБП, вне зависимости от пола, возраста и статуса курения. Так, по данным крупного азиатского исследования RR заболеваемости ССЗ у пациентов с НАЖБП увеличивался почти в 1,5 раза за 5-летний период наблюдения [1185].

Результаты нескольких метаанализов свидетельствуют о высокой распространенности АГ среди пациентов с НАЖБП (23,98% и 42,1%, соответственно) [1186, 1187]. В метаанализе, включавшем в себя 6 исследований и >600 000 участников (период наблюдения 10 лет) Cai X, et al. продемонстрировали повышенный риск возникновения ФП у пациентов с НАЖБП (RR 1,19, 95% ДИ: 1,04-1,31), независимо от других стандартных ФР ССЗ [1188].

Важно отметить, что НАЖБП не только увеличивает риск развития ССЗ, но и является независимым ФР развития осложнений, включая ишемический инсульт, СН и смерть от ССЗ [1189]. Однако не только НАЖБП влияет на течение ССЗ, наличие у пациента ССЗ — независимый ФР прогрессирования НАЖБП до выраженного фиброза и цирроза [1190].

НАЖБП и сахарный диабет 2 типа. Большинство заболеваний, ассоциированных с НАЖБП, обусловлены двунаправленной патофизиологической взаимосвязью НАЖБП и инсулинорезистентности [1191]. Механизмы развития НАЖБП и СД2 тесно связаны между собой: вследствие уменьшения способности инсулина подавлять синтез глюкозы *de novo*, у пациентов с НАЖБП развивается гипергликемия и гиперинсулинемия, что способствует угнетению липолиза в периферических тканях. У пациентов с НАЖБП существенно повышен риск развития СД2, особенно при более продвинутых стадиях заболеваниям и выраженном фиброзе. При СД2 у 70-75% пациентов выявляется НАЖБП и ~23% пациентов с НАЖБП также страдают СД2 [1173].

В опубликованном в 2021 г. метаанализе, который включил в себя 33 исследования и 501 022 участников (30,8% с НАЖБП), было продемонстрировано почти 2,2 кратное повышение частоты выявления СД2 при наличии НАЖБП по сравнению с пациентами без патологии печени за 5 летний период наблюдения (HR 2,19, 95% ДИ 1,93-2,48). В когорте пациентов с продвинутыми стадиями заболевания этот риск увеличивался до HR 3,42, 95% ДИ 2,29 до 5,1) [1192-1194].

Установлено, что коморбидное течение НАЖБП и СД2 негативно влияет на прогноз пациентов по обоим заболеваниям. СД2 способствует прогрессированию НАЖБП до цирроза и гепатоцеллюлярного рака, а также приводит к увеличению смертности от всех причин и заболеваний печени у пациентов с НАЖБП. Помимо этого, микрососудистые осложнения СД2 (нефропатия, ретинопатия) встречаются значительно чаще у пациентов с НАЖБП, вне зависимости от наличия других ФР их развития, таких как высокий ИМТ, АГ и статус курения. Важно отметить, что подобная связь была выявлена не только при СД2, но и у пациентов с СД1 и НАЖБП, диагностированной при помощи УЗИ [1191]. В то же время, результаты исследования из Японии, проведенного на когорте >4,5 тыс. пациентов, демонстрируют, что разрешение НАЖБП (по данным УЗИ) у пациентов без исходного СД2 было связано со снижением риска развития СД2 (OR 0,27, 95% ДИ 0,12-0,61) после поправки на такие факторы, как возраст, ИМТ и снижение уровня глюкозы крови натощак [1173,1195].

НАЖБП и желчнокаменная болезнь. Желчнокаменную болезнь и НАЖБП объединяют общие ФР, среди которых выделяют гиперлипидемию, ожирение, малоподвижный образ жизни, инсулинорезистентность и СД2, а также общие патофизиологические механизмы, что объясняет высокую частоту ассоциации этих состояний. Механизмы, лежащие в основе двунаправленной связи между НАЖБП и желчнокаменной болезнью, до конца не изучены, однако предполагается, что инсулинорезистентность при НАЖБП приводит к образованию перенасыщенной ХС желчи, способствуя формированию литогенного профиля желчи и изменению функции желчного пузыря и, как результат, камнеобразованию [1196]. В то же время, известна роль желчного пузыря в регуляции метаболизма углеводов, жиров и энергии, за счет влияния на энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот и секрецию факторов роста фибробластов-15 (у мышей)/19 (у человека), что, в свою очередь, повышает вероятность развития НАЖБП после холецистэктомии [1197].

По данным метаанализа Lyu J, et al., опубликованного в 2022 г., возможно увеличение риска развития желчнокаменной болезни у пациентов с НАЖБП до 52% (OR 1,52, 95% ДИ: 1,24-1,80) [1198]. В свою очередь, данные проспективного когортного исследования Konyn P, et al., включившего в себя >11 000 пациентов, демонстрируют, что и желчнокаменная болезнь (HR 1,75; 95% ДИ 1,43-2,15), и холецистэктомия (HR 2,77; 95% ДИ 2,01-3,83) независимо ассоциированы с риском развития НАЖБП [1199].

НАЖБП и хроническая болезнь почек. Нарушения структуры или функции почек, персистирую-

Таблица 19

Распространенность и риски сопутствующих заболеваний НАЖБП [1173, 1188]

Коморбидность	НАЖБП (распространённость/ риск)	Риск прогрессирования заболевания печени	Прогрессирование коморбидного заболевания при НАЖБП
Ожирение	60-90%	Высокий риск	Не применимо
Сахарный диабет 2 типа	70%	Высокий риск	Высокий риск
Хроническая болезнь почек	Увеличение риска в 1,5 раза	Влияет на риск	Влияет на риск
Апноэ	Увеличение риска в 2-3 раза	Умеренный риск	Неизвестно
Желчнокаменная болезнь	до 52%	Неизвестно	Неизвестно
Остеопороз	Увеличение риска переломов в 2,5 раза	Неизвестно	Влияет на риск

Примечание: НАЖБ — неалкогольная жировая болезнь печени.

щие более трех месяцев и оказывающие влияние на состояние здоровья определяется как ХБП [1200]. Традиционно ХБП, ССЗ и СД2 рассматриваются как коморбидные состояния, однако исследования последних лет также демонстрируют связь нарушения функции почек и НАЖБП. Механизм повреждения почек при НАЖБП, вероятно, реализуется за счет инсулинорезистентности, что ведет к активации секреции фактора роста фибробластов-21, развитию дислипидемии, активации РААС, формированию эндотелиальной дисфункции, АГ и, как следствие, провоспалительного и прокоагулянтного статуса. Помимо этого, описана связь ХБП с полиморфизмом гена *PNPLA3* (patatin like phospholipase domain containing 3, Пататиноподобный фосфолипазный домен, содержащий белок 3), который доказано участвует в развитии и прогрессировании НАЖБП [1183].

В метаанализе, включившем в себя данные >1 млн пациентов Mantovani A, et al. продемонстрировали увеличение риска развития ХБП почти в 1,5 раза у пациентов с НАЖБП за 9,7 лет наблюдения, при этом риск значительно возрастал у пациентов с выраженным фиброзом печени [1192]. Верно и обратное: наличие и тяжесть НАЖБП связаны с повышенным риском и тяжестью ХБП, вне зависимости от статуса по СД2, ожирению и от наличия инсулинорезистентности [1183]. При этом выявление альбуминурии было значимо ассоциировано с выраженностью фиброза, но не стеатоза печени [1171].

Обструктивное апноэ сна и НАЖБП. ОАС, вызванный повторяющейся частичной или полной обструкцией верхних дыхательных путей, приводит к хронической перемежающейся гипоксии, независимо ассоциированной с развитием воспаления в ткани печени, баллонной дистрофии и прогрессированием фиброза печени при НАЖБП. Распространенность ОАС варьирует от 2% у женщин и 4-5% у мужчин с нормальной МТ до 30-50% у людей с ожирением [1191, 1201]. По данным метаанализа, проведенного Sookoian S, et al., пациенты с ОАС отличаются не только более высокой распространенностью НАЖБП, но и более высокой активностью сывороточных трансаминаз (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ)) и более выраженным фиброзом печени по сравнению с лицами без ОАС [1202].

Остеопороз и НАЖБП. Снижение МПК и, как следствие развитие, остеопороза при НАЖБП обусловлено рядом факторов, среди которых инсулинорезистентность, хроническое воспаление, дефицит витамина Д, изменение состава кишечной микробиоты, приводящей к повышенной проницаемости кишечной стенки, а также изменение профиля короткоцепочечных жирных кислот. Большое количество исследований, опубликованных в последнее время, демонстрируют, что остеопороз чаще диагностируется у пациентов с НАЖБП, тем не менее следует отметить, что значительная часть работ включала пожилых пациентов [1203]. Как правило, остеопороз считается значимой медицинской проблемой для женщин в постменопаузе, однако результаты крупного исследования, включившего более 7,5 тыс. пациентов, продемонстрировали увеличение риска остеопротических переломов в 2,5 раза и у мужчин с НАЖБП (OR 2,53; 95% ДИ 1,26-5,07; p=0,009) [1264]. Аналогично, НАЖБП остается значимым ФР снижения МПК и среди женщин в постменопаузе, особенно при наличии воспаления в ткани печени (т.е. стеатогепатита). Установлено, что риск снижения МПК коррелирует с тяжестью фиброза печени [1205, 1206] (таблица 19).

3.4.2. Особенности ведения пациентов с коморбидностью болезней печени и желчного пузыря в терапевтической практике

Особенности диагностики коморбидности болезней печени и желчного пузыря. Диагностический путь пациентов с НАЖБП чаще всего начинается с выявления признаков стеатоза по данным УЗИ органов брюшной полости или выявления повышенной активности сывороточных трансаминаз при биохимическом исследовании крови [1184]. Согласно принятым на сегодняшний день российским, европейским и американскими КР, диагноз НАЖБП является диагнозом исключения, особен-

но учитывая высокую распространенность/частую выявляемость стеатоза. Это говорит о необходимости исключения других заболеваний печени, которые могут сосуществовать с НАЖБП, таких как хронический вирусный гепатит, аутоиммунные заболевание печени и болезни накопления, прежде чем будет установлен диагноз НАЖБП [1171, 1172, 1184, 1193].

Основными клинико-морфологическими формами НАЖБП являются стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит, который дополнительно характеризуется наличием воспаления и повреждения клеток (баллонной дистрофии), с фиброзом или без него, и, наконец, цирроз печени.

Диагноз неалкогольного стеатогепатита требует гистологической верификации (должны быть выявлены стеатоз, баллонная дистрофия и лобулярное воспаление), учитывая потенциальные риски прогрессирования заболевания, а также оценки степени фиброза печени [1171, 1184]. Хотя биопсия печени остается "золотым стандартом" диагностики неалкогольного стеатогепатита и фиброза, ее использование для стратификации рисков в связи с рядом ограничений (стоимость, инвазивность, необходимость наличия специально обученного персонала и оборудования) затруднительно. В связи с этим, для выявления пациентов с продвинутым фиброзом все чаще используются неинвазивные методы оценки фиброза печени.

Определение степени фиброза крайне важно, поскольку является независимым предиктором смертности пациентов с НАЖБП [1180]. С целью исключения тяжелого фиброза печени в повседневной клинической практике рекомендовано применение таких неинвазивных незапатентованных тестов, как NFS (NAFLD Fibrosis Score, Индекс фиброза при НАЖБП) и FIB-4 (Fibrosis index-4, индекс фиброза-4). Для решения вопроса о том, есть у пациента с НАЖБП тяжелый фиброз печени или нет, используют следующие пороговые значения (точки отсечения): 1,3 для FIB-4 и -1,455 для NFS (высокая чувствительность); и 3,25 для FIB-4 и 0,676 для NFS (высокая специфичность) [1171]. При выявлении выраженного фиброза пациенту рекомендовано проведение транзиентной эластографии и направление к гепатологу.

Рекомендации Американской ассоциации по изучению печени (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD), основываясь на данных недавнего метаанализа Mózes FE, et al. [1207], предлагают следующие пороговые значения для результатов транзиентной эластографии: показатель транзиентной эластографии менее 8 кПа позволяет исключить выраженный фиброз печени при НАЖБП, показатель 8-12 кПа свидетельствует о наличии фиброза при НАЖБП, а значение более 12 кПа является диагностическим критерием тяжелого фиброза печени при НАЖБП. К группе риска прогрессирования фиброза печени при НАЖБП относятся пациенты старше 50 лет с ожирением, СД2 или МС, а также пациенты с семейным анамнезом циррозом в исходе НАЖБП [1172, 1184].

У пациентов с выявленным по данным УЗИ стеатозом печени, при подозрении на НАЖБП необходимо провести оценку употребления алкоголя использую шкалу RUS-AUDIT. Необходимость включения этого пункта в план обследования обусловлена тем, что по данным различных исследований употребление алкоголя в средних количествах пациентами с НАЖБП способствует увеличению темпов прогрессирования фиброза печени [1184].

В июне 2023 г. Европейское, Американское и Латиноамериканское сообщества по изучению печени (European Association for the study of the liver (EASL), AASLD, Latin American Association for the study of the liver (ALEH) опубликовали консенсус, согласно которому НАЖБП, лекарственное поражение печени, а также стеатоз вследствие употребления алкоголя относятся к одной нозологической единице "метаболическая дисфункция, связанная со стеатозом печени" (Metabolic Dysfunction Associated Steatotic Liver Desease (MASLD)). MASLD определяется как стеатоз печени, выявленный при гистологическом исследовании или с помощью методов визуализации, в сочетании с хотя бы одним кардиометаболическим ФР (ИМТ ⩾25 кг/м^2 (23 кг/м^2 для азиатской популяции или окружность талии >94 см (мужчины), 80 см (женщины); глюкоза сыворотки крови >5,6 ммоль/л или HbA_{1c} 5,7% или СД2/предиабет; АД ⩾130 и 85 мм рт.ст. или прием АГП; триглицериды >1,7 ммоль/л; липопротеиды высокой плотности (ЛВП) <1,0 ммоль/л (мужчины) и ⩽1,3 ммоль/л (женщины) или прием гиполипидемических препаратов) [1208].

Особенности ДН пациентов с коморбидностью болезней печени и желчного пузыря. НАЖБП — заболевание, характеризующееся провоспалительным и протромботическим статусом, следовательно ведущими причинами смерти пациентов с НАЖБП будут являться сердечно-сосудистые события и онкологические заболевания. В частности, по данным метаанализа Yi M, et al., у пациентов с НАЖБП наблюдался более высокий риск смерти от ССЗ (OR 1,26; 95% ДИ 1,05-1,50) и от онкологических заболеваний (OR 1,52; 95% ДИ 1,05-2,19) по сравнению с лицами без НАЖБП [1194]. Наиболее оправдано наблюдение пациентов с НАЖБП и коморбидными состояниями командой специалистов разного профиля, включая гепатолога, терапевта, кардиолога и эндокринолога, что позволит увеличить продолжительность жизни пациентов и снизить показатели смертности от ССЗ и других осложнений [1184].

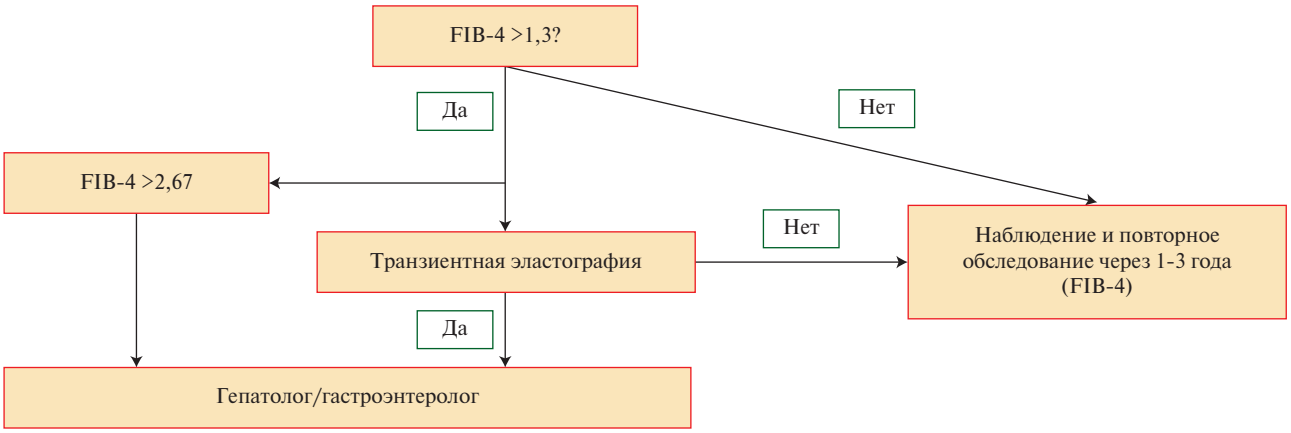


Рис. 9 Алгоритм диспансерного наблюдения пациента с оценкой фиброза с помощью индекса FIB [1184, 1209].

Таким образом, в рамках ДН необходимо выделить несколько направлений: 1) оценка прогрессирования НАЖБП (развитие неалкогольного стеатогепатита, выраженного фиброза печени); 2) своевременная диагностика и оценка прогрессирования коморбидных состояний; 3) выявление ассоциированных состояний и их осложнений, в первую очередь онкологических заболеваний.

Оценка прогрессирования НАЖБП. У пациентов с метаболическими ФР и подозрением на НАЖБП после исключения других возможных причин стеатоза печени (вирусные гепатиты, лекарственное повреждение, аутоиммунные заболевания печени, болезни накопления) необходимо выполнить расчет неинвазивных индексов диагностики фиброза печени.

При отсутствии выраженного фиброза печени (FIB-4 <1,3) наблюдение за пациентом осуществляется лечащим врачом с периодичностью 1 раз в 1-3 года (исследуются общий и биохимический анализы крови, выполняется УЗИ брюшной полости, расчёт FIB-4). У пациентов с 2 и более метаболическими ФР оценка FIB-4 должна проводиться чаще (ежегодно или 1 раз в 2 года).

При выявлении выраженного фиброза печени (FIB-4 ⩾1,3), пациенты должны быть направлены на консультацию гепатолога и проведение транзиентной эластографии, с целью оценки выраженности фиброза, наличия осложнений и коррекции дальнейшего плана наблюдения (рисунок 9).

Пациентам с выраженным фиброзом или циррозом необходимо обследование на предмет осложнений портальной гипертензии, оценки наличии саркопении [1184]. Необходима регулярная оценка потребления алкоголя пациентом, поскольку алкоголь может выступать фактором, способствующим прогрессированию заболевания печени [1184].

Своевременная диагностика и оценка прогрессирования коморбидных состояний. Пациенты с НАЖБП рассматриваются как группа риска по развитию СД2, поэтому им необходимо ежегодно определять уровень глюкозы плазмы натощак или содержание HbA_{1c} [1171, 1172, 1184]. В то же время пациенты с ожирением, СД2, дислипидемией, МС должны рассматриваться как группа риска развития НАЖБП и проходить регулярное скрининговое обследование для своевременной диагностики НАЖБП (УЗИ органов брюшной полости) [3].

Учитывая частую ассоциацию НАЖБП и ХБП, а также высокую частоту выявления гиперурикемии (ГУ) при ожирении, пациентам с НАЖБП рекомендовано регулярное исследование уровня МК, креатинина (с подсчетом СКФ) в сыворотке крови, а также исследование общего анализа мочи [1171].

Регулярный контроль АД рекомендован пациентам с избыточной МТ и ожирением для своевременной АГ, а пациентам с уже диагностированной АГ рекомендован контроль ИМТ и окружности талии, скрининг ССЗ должен включать оценку анамнеза, физикальное обследование, а также дополнительное обследование, определение показателей липидного обмена. После оценки рисков, пациента с избыточной МТ, ожирением и НАЖБП следует направить к кардиологу [1171, 1209]. Учитывая частую ассоциацию между ожирением и апноэ, Американская ассоциация эндокринологов рекомендует скрининг апноэ среди пациентов с ожирением, что, вероятно может быть применимо и к пациентам с НАЖБП и ожирением/избыточной МТ [1209]. Учитывая высокую частоту депрессии у пациентов с НАЖБП и ожирением, целесообразно проводить скрининг на наличие депрессии у этой группы пациентов с помощью опросника Госпитальной шкалы оценки тревоги и депрессии (Hospital anxiety and depression scale, HADS).

При проведении УЗИ органов брюшной полости следует проводить оценку желчного пузыря и желчных протоков на предмет наличия гиперэхогенных включений в полости и/или внутри протоков, а также толщины стенок, учитывая высокую

частоту ассоциации НАЖБП с желчнокаменная болезнь.

Выявление ассоциированных состояний и их осложнений, в первую очередь онкологических заболеваний. Пациентам с НАЖБП на стадии выраженного фиброза (F3-F4 по METAVIR), рекомендовано проведение регулярного скрининга с целью исключения гепатоцеллюлярного рака методом УЗИ органов брюшной полости 1 раз в 6 мес. [1171].

Распространенность онкологических заболеваний, таких как колоректальный рак, рак молочной железы, рак предстательной железы выше среди пациентов с НАЖБП, в связи с чем необходимо уделять отдельное внимание скринингу перечисленных ЗНО у пациентов соответствующего возраста [1210]. К исследованиям, обязательным для выполнения при профилактическом осмотре (на первом этапе диспансеризации) относятся: маммография обеих молочных желез для женщин в возрасте от 39 до 75 лет 1 раз в 2 года, исследование кала на скрытую кровь иммунохимическим методом в возрасте от 40 до 64 лет включительно, 1 раз в 2 года и в возрасте от 65 до 75 лет включительно, 1 раз в год, а также определение простат-специфического антигена в крови у мужчин в возрасте 45, 50, 55, 60 и 64 лет[116].

Особенности медикаментозной терапии болезней печени и желчного пузыря при коморбидности. Цели терапии НАЖБП: (1) уменьшение степени стеатоза; (2) профилактика прогрессирования фиброза; (3) снижение активности воспаления в ткани печени.

Немедикаментозные подходы. Основой терапии НАЖБП и коморбидных состояний является модификация образа жизни с целью снижения МТ и расширения физической активности. Несмотря на то, что нет единого мнения об оптимальном режиме и рационе питания при НАЖБП, установлено что диета с низким содержанием насыщенных жиров, добавленного сахара, в частности фруктозы, и высоким содержанием зерновых продуктов, овощей и фруктов, например средиземноморская диета, способствует снижению МТ и, как следствие, снижает темпы прогрессирования заболевания печени при НАЖБП [1211]. Кроме того, пациентам с НАЖБП с выраженными фиброзом печени рекомендуется полностью отказаться от употребления алкоголя.

Увеличение физической активности, с учетом возможностей пациента, как правило, до 150-200 мин аэробных физических нагрузок средней интенсивности в неделю, оказывает положительное влияние на МТ, степень воспаления и стеатоза в печени, а также на объем мышечной массы, позволяя предотвратить развитие саркопении [1171, 1172, 1184].

Медикаментозные подходы. Применение медикаментозной терапии НАЖБП и коморбидных состояний направлено на достижение ряда целей, среди которых снижение МТ, а также профилактика и коррекция осложнений коморбидных заболеваний.

Наиболее часто рекомендуемые препараты:

• АрГПП-1 (семаглутид, лираглутид, дулаглутид) влияют на метаболизм жиров и углеводов, снижают уровень HbA_{1c} в крови, способствуют снижению МТ у пациентов с СД2. Их применение также связано со снижением риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных СД2 с высоким ССР. Ряд исследований продемонстрировал эффективность АрГПП-1 в отношении разрешения неалкогольного стеатогепатита, а также положительный эффект этих препаратов на кардиометаболические параметры у пациентов с НАЖБП, не имеющих продвинутого фиброза печени (F1-F3 по шкале METAVIR) [1212, 1213];

• статины и фибраты. Применение статинов в качестве терапии первой линии при НАЖБП *не рекомендовано*, т.к. препараты этой группы не оказывают влияния на процессы воспаления и фиброза в печени. При этом назначение статинов показано при наличии дислипидемии и ССЗ у пациентов с НАЖБП и является безопасным даже на стадии цирроза печени [1171, 1172, 1184];

• коррекция сопутствующей НАЖБП гипертриглицеридемии возможна с применением фибратов, препаратов омега-3 кислот, эзетимиба, при этом они не оказывают значимого влияния на гистологические изменения в печени при НАЖБП [1171, 1184];

• иНГЛТ-2 — класс антидиабетических ЛП, которые оказывают влияние на КЖ и прогноз пациентов с ХСН (в т.ч. при отсутствии СД2), а также обладают кардио- и нефропротективным эффектом. Кроме того, применение иНГЛТ-2 приводит к снижению МТ в среднем на 2-3% по сравнению с исходной [1214]. Ряд исследований демонстрирует уменьшение выраженности стеатоза печени на фоне приема препаратов этой группы, тем не менее требуются дальнейшие исследования с участием большого количества пациентов и гистологической верификацией НАЖБП и фиброза печени [1215, 1216];

• АГП (БРА, иАПФ). По данным ряда исследований отмечено уменьшение выраженности инсулинорезистентности и концентрации маркеров воспаления у пациентов с НАЖБП на фоне применения БРА, независимо от степени снижения АД. Кроме того, было выявлено, что пациенты с ХБП и НАЖБП, принимающие иАПФ или БРА, имели более высокие показатели эластичности ткани пе-

[116] Приказ Минздрава России от 10.11.2020 N 1207Н. Редакция от 10.11.2020. Контур.Норматив. https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=380870.

чени (более низкие показатели транзиентной эластографии) по сравнению с пациентами, не принимающими никаких ЛС [1217].

3.5. Хронический панкреатит и коморбидность

Хронический панкреатит — длительное воспалительное заболевание поджелудочной железы, проявляющееся необратимыми морфологическими изменениями, которые вызывают боль и/или стойкое снижение функции [1218, 1219].

По данным эпидемиологических исследований распространенность хронического панкреатита в Европе составляет 25,0-26,4 случая на 100 тыс. населения, в России — 27,4-50,0 случая на 100 тыс. населения [1220].

Заболеваемость хроническим панкреатитом в мире колеблется в пределах от 1,6 до 23,0 случаев на 100 000 населения в год [1221-1224], при этом в течение последних 30 лет в мире наблюдается тенденция к увеличению заболеваемости острым и хроническим панкреатитом более чем в 2 раза [1218-1224].

Обычно хронический панкреатит развивается в зрелом возрасте (35-50 лет). В развитых странах средний возраст момента установления диагноза снизился с 50 до 39 лет, мужчины болеют хроническим панкреатитом в 2 раза чаще женщин; первичная инвалидизация пациентов достигает 15% [1223, 1225]. Летальность после первичного установления диагноза может достигать 20% в течение первых 10 лет и >50% — через 20 лет, составляя в среднем 11,9%. Около 15-20% пациентов с хроническим панкреатитом погибают от осложнений, возникающих во время обострений панкреатита, другие — вследствие вторичных нарушений пищеварения и инфекционных осложнений [1221, 1222].

Наиболее частые варианты коморбидности при хроническом панкреатите

Сахарный диабет и гиперинсулинизм являются наиболее частыми вариантами коморбидности при хроническом панкреатите. Эндокринные нарушения при хроническом панкреатите клинически проявляются в виде двух вариантов: гиперинсулинизма (гипогликемии) и панкреатогенного СД.

Гиперинсулинизм протекает с типичными приступами, которые сопровождаются чувством голода, холодным потом, слабостью, возбуждением, дрожью во всем теле. У трети больных эпизоды гипогликемии сопровождаются судорогами, потерей сознания. При хроническом состоянии или частых приступах ухудшается память, возникает дезориентация, возможны психические нарушения [1226, 1227].

Эпидемиология вторичного СД при патологии поджелудочной железы, в частности при панкреатитах, изучена недостаточно. Это объясняется, прежде всего, сложностью диагностики хронического панкреатита как такового. Преходящая гипергликемия может развиваться при обострении хронического панкреатита, что связано с отеком поджелудочной железы и ингибирующим влиянием на продукцию инсулина трипсина, содержание которого в крови при остром панкреатите и обострении хронического панкреатита повышается. По мере разрешения панкреатической атаки уровень глюкозы крови чаще нормализуется [1228]. По различным данным, СД возникает у 10-90% больных хроническим панкреатитом, причем в половине случаев развивается инсулинозависимый СД [1229, 1230].

Особенности диагностики. Первоначальная диагностика панкреатогенного СД не отличается от таковой для СД1 и СД2 и заключается в проведении одного из следующих исследований: исследование уровня глюкозы крови натощак, случайное исследование уровня глюкозы плазмы, исследование уровня HbA_{1c} или проведение перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) с 75 г глюкозы[117], что пациентам с хроническим панкреатитом следует выполнять ежегодно [1231].

Специальных критериев для диагностики панкреатогенного СД не существует, диагноз должен быть основан на подтверждении наличия СД у пациентов с заболеванием экзокринной части паренхимы поджелудочной железы, у которых определенно диабет возник вторично по отношению к заболеванию поджелудочной железы [1232].

В руководстве по диагностике панкреатогенного СД, опубликованном Ewald N. и Bretzel R. G. (2013), описаны критерии диагностики данного заболевания, которые делятся на большие и малые [1233].

Большие критерии (все должны присутствовать):

1) внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, подтвержденная тестом на фекальную эластазу-1 или прямым функциональным тестом);

2) патологическое изменение паренхимы поджелудочной железы (согласно критериям при эндоскопическом УЗИ, МРТ или КТ);

3) отсутствие аутоантител, характерных для СД1.

К малым критериям относят:

1) нарушенную функцию β-клеток (по результатам оценки индекса HOMA-B или уровню соотношения С-пептида к концентрации глюкозы),

2) отсутствие ИР (индекс HOMA-IR),

3) нарушенную секрецию инкретина (глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1)),

[117] Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Общественная организация Российская ассоциация эндокринологов. Клинические рекомендации, 2022г. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/290.

4) отсутствие секреции панкреатического полипептида,

5) пониженные уровни жирорастворимых витаминов (A, D, E, K).

Несмотря на то, что в некоторых случаях эти критерии помогают в постановке диагноза, все же их применение может быть ограничено. Так, например, большинство этих критериев могут присутствовать при длительно текущих СД1 и СД2. Кроме того, не разработаны стандарты для оценки нарушенной функции β-клеток и инсулинорезистентности, а некоторые лабораторные и инструментальные методы исследований могут иметь ограниченную доступность [1234].

Особенности течения. Общепризнано, что панкреатогенный СД тяжело поддается контролю. Причинами, которые препятствуют достижению хорошего гликемического контроля у больных с панкреатогенным СД считаются потеря контринсулиновых гормонов (соматостатина, глюкагона), а также синдромы мальабсорбции и мальнутриции в связи с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы, несоблюдение врачебных рекомендаций в отношении диеты и отказа от употребления алкоголя пациентами с алкогольным панкреатитом [1233, 1234].

В связи с неингибируемой продукцией глюкозы в печени у больных панкреатогенным СД наблюдаются эпизоды гипергликемии, но также эти пациенты подвержены тяжелым гипогликемиям, возникающим при малейшей передозировке экзогенного инсулина, вследствие компенсаторно увеличенной периферической чувствительности к инсулину и дефицита секреции контринсулярного глюкагона. При сохраненной остаточной секреции инсулина состояние кетоацидоза для таких больных не характерно, редко прогрессируют ретино- и нефропатии. Для пациентов с панкреатогенным СД не характерна избыточная МТ, чаще наблюдается ее дефицит [1234].

Особенности терапии. Учитывая, что развитие СД при хроническом панкреатите обусловлено наличием заболевания экзокринной части поджелудочной железы, то следует отметить, что даже активное лечение СД может не привести к хорошим результатам, если не будут проводиться мероприятия, направленные на устранение или снижение тяжести течения основного заболевания [1231].

Рекомендована соответствующая диета (углеводы — 50-60%, протеины — 20%, жиры — 20-30%). Должно быть уделено внимание коррекции белково-энергетической недостаточности и дефицита МТ, лечению гиповитаминозов и электролитных нарушений [1235]. Необходимо компенсировать экзокринную недостаточность поджелудочной железы. С этой целью, а также для устранения белково-энергетической недостаточности следует назначать ферментные препараты.

В настоящий момент нет четких рекомендаций по ведению пациентов с панкреатогенным СД. Как и при СД1 и СД2 основной задачей терапии панкреатогенного СД ставится достижение уровня HbA_{1c} <7% для минимизации риска развития осложнений[118] [1236]. Принимая во внимание лабильное течение этого типа диабета, рекомендовано поддержание базового уровня гликемии чуть выше среднего, для предупреждения развития гипогликемий. С учетом вторичного характера панкератогенного СД прежде всего проводится лечение патологии поджелудочной железы, а затем выбор собственно вариантов сахароснижающей терапии и контроль гликемии [1231, 1234].

Пациентам с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы должна проводиться заместительная ферментная терапия, которая позволит предотвратить и скорректировать синдром мальнутриции, уменьшить стеаторею и минимизировать постпрандиальную гипергликемию. Поскольку у пациентов с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы нарушена выработка инкретина в кишечнике, который стимулирует глюкозозависимую секрецию инсулина, прием заместительной ферментной терапии и нормализация процессов пищеварения улучшат выработку инкретина и толерантность к глюкозе во время приема пищи [1218, 1219, 1231]. Следует отметить, что вследствие улучшения всасывания на фоне заместительной ферментной терапии у пациентов, получающих инсулин, могут наблюдаться гипергликемии и развитие кетоацидоза, поэтому необходимо тщательное наблюдение и коррекция (снижение) доз инсулина.

Основным патогенетическим дефектом в развитии диабета, ассоциированного с заболеванием экзокринной части поджелудочной железы, является недостаточная секреция инсулина и, соответственно, терапия инсулином предпочтительна для большинства пациентов. Степень дефицита инсулина зависит от степени тяжести заболевания и его продолжительности, потому использование пероральных сахароснижающих средств может быть обоснованно на начальных стадиях, а по мере прогрессирования болезни, пациенты переводятся на заместительную терапию инсулином по схеме аналогичной для пациентов с СД1 [1234].

Сохраненная на определенном этапе секреция инсулина при более высокой чувствительности периферических тканей к инсулину объясняет невысокую частоту кетоацидоза и более низкие дозы инсулина для достижения удовлетворитель-

[118] Там же.

ного контроля гипергликемии. При обострениях панкреатита следует избегать использования пероральных препаратов, поскольку они могут оказаться неэффективными, что может быть опасно. Инсулин показан неотложно госпитализированным пациентам и пациентам с очень низкой МТ [1232, 1234].

Пациентам с диабетом на фоне хронического панкреатита с легкой степенью гипергликемии (HbA_{1c} <8%) могут быть рекомендованы пероральные сахароснижающие препараты. На данный момент не существует сравнительных исследований долгосрочной эффективности и безопасности различных антигипергликемических средств при хроническом панкреатите. Поэтому при выборе терапии руководствуются фенотипом пациента, особенностями клинического течения панкреатогенного СД и пониманием патофизиологии гипергликемии при этом варианте диабета. Контроль уровней гликемии может быть нестабильным из-за отсутствия ответа глюкагона на гипогликемию, мальабсорбции углеводов и/или нерегулярного режима питания по причине сопутствующей боли и/или тошноты, а также злоупотребления алкоголем. Учитывая склонность к гипогликемическим состояниям, в лечении нельзя применять агрессивное снижение гипергликемии, предрасполагающее к гипогликемиям, а пациенты должны быть обучены купированию гипогликемических эпизодов[119].

Прогноз. СД, резвившийся вследствие хронического панкреатита, рассматривается как предраковое состояние [1232].

IgG4-ассоциированные гастроэнтерологические заболевания. К IgG4-ассоциированным гастроэнтерологическим заболеваниям относятся:

- IgG4-ассоциированное заболевание поджелудочной железы,
- IgG4-ассоциированные заболевания печени и желчных протоков,
- IgG4-ассоциированные заболевания пищевода, желудка, тонкой и толстой кишки.

Аутоиммунный панкреатит может возникать изолированно или в сочетании с синдромом Шегрена, воспалительными заболеваниями кишечника и многими другими аутоиммунными заболеваниями [1236]. Выделяют два типа аутоиммунного панкреатита — I и II [1237, 1238]. I тип аутоиммунного панкреатита характеризуется манифестирующим IgG4 ассоциированным поражением поджелудочной железы с частым вовлечением других органов-мишеней. II тип аутоиммунного панкреатита, представляет самостоятельное (специфическое) заболевание поджелудочной железы, характеризующееся гранулоцитарным эпителиальным повреждением и случайным сосуществованием с язвенным колитом [1239].

Особенности диагностики аутоиммунного панкреатита

Лабораторные исследования. Клинически значимые показатели сыворотки крови для диагностики аутоиммунного панкреатита включают гипергаммаглобулинемию, повышение уровня IgG, повышение уровня IgG4 сыворотки крови и наличие аутоантител (антинуклеарных, к лактоферрину, карбоангидразе II и гладкой мускулатуре).

Инструментальная диагностика. К инструментальным методам диагностики аутоиммунного панкреатита относятся КТ, МРТ, УЗИ и позитронно-эмиссионная томография с КТ (ПЭТ-КТ). Эндоскопическое УЗИ (эндо-УЗИ) способно выявить изменения в поджелудочной железе, указывающие на аутоиммунный панкреатит, и используется для получения образцов ткани для гистологического подтверждения заболевания.

Гистопатологические признаки аутоиммунного панкреатита:

Для аутоиммунного панкреатита I типа характерны четыре гистологических признака:

(a) лимфоплазмоцитарная инфильтрация ткани железы, либо диффузная, либо очаговая;

(b) вихревидный фиброз;

(c) облитерирующий флебит;

(d) инфильтрация большим количеством IgG4+ плазматических клеток.

Аутоиммунный панкреатит II типа обладает рядом общих черт с аутоиммунным панкреатитом I типа, но малое количество IgG4+ плазматических клеток или их отсутствие в сочетании с наличием гранулоцитарно-эпителиальных образований считается достоверным гистологическим признаком аутоиммунного панкреатита II типа. Гранулоцитарно-эпителиальные образования характеризуются инфильтрацией нейтрофильными гранулоцитами эпителия протоков железы, что вызывает дегенеративные изменения эпителия, часто с его отслоением [1240-1249].

Для диагностики аутоиммунного панкреатита используется ***система HISORt***, которая включает в себя следующие группы признаков [1250]:

- морфологические признаки ("Histology"): перидуктальный лимфоплазмоцитарный инфильтрат с облитерирующим флебитом, фиброзом в виде завихрений и/или лимфоплазмоцитарный инфильтрат с фиброзом в виде завихрений и большим количеством IgG4-позитивных клеток ⩾10 в поле зрения (п/з);
- данные лучевой диагностики ("Imaging"): диффузное увеличение поджелудочной железы с запоздалым накоплением контраста в виде "ободка", диффузная неравномерность главного панкреатического протока;

[119] Там же.

• серологические маркёры ("Serology"): повышение уровня IgG4 сыворотки (8-140 мг%);

• вовлечение других органов ("Other organ involvement"): стриктуры желчных протоков, фиброзирование забрюшинной клетчатки, поражение слюнных/слезных желез, лимфоаденопатия средостения;

• ответ на лечение ("Response to steroid therapy"): положительный эффект от назначения 30-40 мг/сут. преднизолона в течение одного месяца.

Диагностические критерии дают следующие уровни вероятности диагностики аутоиммунного панкреатита:

• Уровень А – типичные гистологические признаки. Наличие одного или более из следующих признаков: 1) участок ткани с характерными особенностями лимфоплазмоцитарного склерозирующего панкреатита; 2) ⩾10 IgG4-позитивных клеток в поле зрения на фоне лимфоплазмоцитарной инфильтрации.

• Уровень В — типичные лабораторно-инструментальные данные. Наличие всех признаков: 1) диффузное увеличение поджелудочной железы по данным КТ и МРТ с отсроченным контрастным усилением и наличием ободка ("капсула"); 2) диффузная неравномерность просвета главного панкреатического протока при эндоскопической ретроградной панкреатохолангиографии; 3) повышение уровня IgG4 сыворотки крови.

• Уровень С — положительный ответ на стероидные гормоны. Наличие всех признаков: 1) исключение всех прочих причин поражений поджелудочной железы; 2) повышение уровня IgG4 сыворотки или поражение других органов, подтвержденное обнаружением большого количества IgG4-позитивных клеток; 3) исчезновение/значительное улучшение панкреатических или внепанкреатических изменений на фоне терапии стероидами.

Особенности медикаментозной терапии. ГКС являются предпочтительной терапией первой линии при активном IgG4-ассоциированном заболевании с частотой ответа 97-100% и значительным снижением уровней IgG4 в сыворотке [1251].

Особенности ДН и прогноз хронического панкреатита с коморбидностью. Недостаточность поджелудочной железы связана с дефицитом жирорастворимых витаминов, магния, цинка, кальция, железа, снижением уровней гемоглобина, альбумина и преальбумина [1252-1356]. У пациентов с хроническим панкреатитом любой этиологии, включая аутоиммунную, высок также риск развития остеопении и остеопороза, особенно у тех, кто получает терапию ГКС [1352, 1357, 1358]. В связи с этим, необходим скрининг на дефицит жирорастворимых витаминов (A, D, E и K), Zn, Ca и Mg [1352].

IgG4-ассоциированные заболевания и, в особенности ассоциированный панкреатит, могут быть связаны с повышенным риском развития злокачественных опухолей по сравнению с населением в целом. Рекомендуется пожизненное наблюдение за пациентами с IgG4-ассоциированными заболеваниями.

При появлении гастроэнтерологических симптомов у пациента с умеренным риском рака поджелудочной железы (хронический панкреатит с длительным анамнезом более 10-20 лет; курение в течение более 10 лет, профессиональные вредности, дебют СД любого типа в последние 6 мес.) показано выполнение КТ органов брюшной полости по панкреатическому протоколу (4 фазы исследования), эзофагогастродуоденоскопии, общего анализа крови, определение уровней сывороточной липазы, амилазы и СА 19-9 [1225]. При отсутствии изменений проводится контрольное трансабдоминальное УЗИ.

Прогноз для жизни больного при хроническом панкреатите определяется риском развития осложнений, при которых требуется хирургические вмешательства, сопряженные с собственным риском летального исхода. Прогноз в отношении КЖ зависит от развития хронической боли и тяжести недостаточности внешнесекреторной функции поджелудочной железы в исходе заболевания.

Аутоиммунный панкреатит — это особая форма хронического панкреатита, которая хорошо поддается начальной терапии ГКС, однако с высокой частотой рецидивирует [1259-1268]. Частота рецидивов в европейских исследованиях составляет от 7 до 55% [1259-1263]. Часто наблюдается поражение других органов, что определяется как наличие внепанкреатических проявлений заболевания.

Для замедления фиброзно-воспалительных процессов в поджелудочной железе и улучшения состояния пациентов необходима модификация образа жизни, включающая полный отказ от алкоголя, соблюдение диетических рекомендаций, проведение адекватной заместительной ферментной терапии [1269].

ГЛАВА 4
Заболевания эндокринной системы и коморбидность

4.1. Ожирение и коморбидность

Ожирение патогенетически ассоциировано с развитием ряда других заболеваний (кардиометаболических, онкологических, патологии суставов и др.), что отображено в соответствующих главах руководства. Самые известные "портреты" коморбидности согласно данным исследования, проведенного в 19 поликлиниках Испании, включали в себя ожирение. Причем эта закономерность наблюдалась и в когорте лиц 15-45 лет, и 45-64 лет и старше 65 лет [1270]. Однако до сих пор лечение ожирения не находит прочной ниши в первичном звене здравоохранения.

4.1.1. Наиболее частые варианты коморбидности ожирения в терапевтической практике

Нарушения и расстройства пищевого поведения. Известно, что 50% лиц, страдающих ожирением, подвержены психоэмоциональным ФР и имеют нарушения пищевого поведения, при которых пища используется не для утоления физиологического голода, а в ответ на усталость, тревожность, депрессивные расстройства [198]. Нарушения пищевого поведения являются скрытой причиной неэффективности профилактических и лечебных мероприятий в отношении модификации неправильного питания. В свою очередь, нарушения пищевого поведения при определенных условиях могут трансформироваться в расстройства пищевого поведения (нервная булимия, компульсивное переедание) — психические заболевания, значительно ухудшающие прогноз в данной группе пациентов. Последние встречаются намного реже (от 2 до 13% среди лиц 13-40 лет, преимущественно у лиц женского пола), однако нуждаются в своевременной диагностике и специальном лечении [1271].

Сахарный диабет 2 типа. Установлено, что ожирение является одним из ФР развития резистентности к инсулину и СД2. Согласно статистическим данным ~80% пациентов с СД2 страдают ожирением [1272]. По данным регистра "ПРОФИЛЬ" у пациентов с ожирением в 2 раза чаще, чем у пациентов без ожирения, диагностировали СД2 и нарушение НТГ (p=0,0001). Ожирение в 2,5 раза увеличивает шанс наличия предиабета и СД2 [1273].

Это связано с тем, что висцеральная жировая ткань высвобождает в кровоток большое количество свободных жирных кислот, адипокинов и сигнальных молекул, которые могут участвовать в развитии инсулинорезистентности [1274]. Кроме того, сама гипоксия жировой ткани в условиях гипертрофии адипоцитов, окислительный стресс и дисфункция эндоплазматического ретикулума на клеточном уровне способствуют нарушению рецепции к инсулину. С молекулярной точки зрения ожирение потенцирует старение тканей через образование активных форм кислорода, укорочение длины теломер, инактивации опухолевого супрессора p53, системное воспаление и повышение резистентности к инсулину [1275]. В популяционной выборке у лиц с избыточной МТ и ожирением частота впервые возникшего в течение 3 лет СД2 в 2,5 раза выше, чем в группе с нормальной МТ. У лиц с ожирением в 6 раз выше частота впервые возникшего СД2, чем с ИМТ ⩽30 кг/м^2 [1276].

Опрос STEPS, проведенный ВОЗ, показал, что распространенность СД2 в общей выборке составила 21,5%, а у пациентов с ожирением — 54,8% [1277]. Результаты крупного метаанализа свидетельствуют о том, что у мужчин с ожирением риск развития СД2 в 7 раз выше, а у женщин с ожирением — в 12 раз выше по сравнению с лицами с нормальной МТ.

Гипертоническая болезнь. Ожирение связано с повышенным риском развития гипертонической болезни. По данным регистра "ПРОФИЛЬ" у пациентов с ожирением чаще регистрировалась АГ, причем тяжелая АГ 3 степени встречалась у пациентов с ожирением в 1,5 раза чаще, чем у больных с ИМТ <30 кг/м^2 (p=0,0001). Согласно моделям логистической регрессии, ожирение в 2,7 раза увеличивает шанс наличия АГ [1273]. По данным Framingham study, прибавка в весе на 1 кг способствует повышению АД на 1 мм рт.ст. [1278].

Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что при поправке на возраст, образование, статус курения, потребление алкоголя и повышенную ЧСС, вероятность наличия АГ увеличивается с ростом частоты ожирения среди мужчин — от 5,5 до 12 раз, среди женщин — от 4,5 до 18 раз [1279]. При этом АГ является наиболее частым ФР, встречающимся при ожирении, — OR ассоциации между ожирением и АГ среди лиц обоего пола — 2,71 и 2,52 у мужчин и женщин, соответственно.

Гипертензия, ассоциированная с ожирением, возникает из-за сложного взаимодействия нескольких механизмов, включая неадекватную активацию симпатической нервной системы, РААС, дисфункцию адипоцитов и нарушение натрийуреза [1280]. Кроме этого, при ожирении наблюдается увеличение количества паранефральной жировой ткани, что вызывает компрессию почки, хроническое воспаление, снижение кровотока и увеличение реабсорбции натрия.

Сочетание ожирения и артериальной гипертонии существенно увеличивает риск развития микро- и макрососудистых осложнений, включая инсульт, ИБС, ИМ, ХСН, атеросклероз периферических артерий, и способствует увеличению сердечно-сосудистой смертности [1281]. У лиц с ожирением уменьшение МТ на 5-10% от исходной приводит к достоверному снижению риска развития ССО [1282].

Метаболический синдром и гиперлипидемия. До 70% пациентов с ожирением имеют сопутствующую гиперлипидемию, которая клинически проявляется повышенным уровнем ХС ЛНП, сниженным уровнем ХС ЛВП и гипертриглицеридемией. Патофизиология данного процесса многофакторная, связана с нутритивным статусом, повышенной выработкой свободных жирных кислот и сниженной способностью к расщеплению и метаболизму триглицеридов [1283].

В исследованиях было показано, что 70% пациентов с ожирением имеют МС — совокупность клинических признаков, которая включает абдоминальное ожирение, нарушения липидного обмена, АГ, повышение уровня глюкозы крови натощак и ГУ [1284]. В настоящее время МС часто заменяют термином метаболически нездоровый фенотип ожирения.

Хроническая сердечная недостаточность. Данные последнего десятилетия свидетельствуют о том, что ожирение более чем на 50% увеличивает риск развития ХСНсФВ [1233].

Ожирение ассоциировано с развитием СНсФВ[120]. Известно, что эта патология является результатом гипертрофии ЛЖ вследствие увеличения сердечного выброса при снижении функции миокарда из-за липотоксичности и системного воспаления. Кроме этого, установлено нарушение функции клеточных белков из-за повышенного гликозилирования связей коллагена, что приводит к диастолической дисфункции. Дополнительную нагрузку на сердечную мышцу оказывает увеличение толщины эпикардиального жира [1285].

Накопились данные и о том, что пациенты с ожирением 1-й степени могут иметь более благоприятный прогноз в отношении смертности в сравнении с лицами с нормальной МТ. Это явление было описано как "парадокс ожирения" в нескольких крупных исследованиях. Тем не менее использование в этих работах ИМТ как основного критерия ожирения и наличие систематических ошибок не дает нам право говорить о "протективных" свойствах ожирения при ХСН. Кроме этого, в настоящее время большое внимание уделяется саркопеническому ожирению в старшей возрастной группе, когда при высоком уровне жировой массы может быть дефицит мышечной массы, что ассоциировано с высокой смертностью [1286].

Фибрилляция предсердий. Результаты ряда исследований последних десятилетий показали повышение риска развития *ФП* у пациентов с ожирением. Исследование Framingham выявило 5% увеличение риска развития ФП на каждую единицу увеличения ИМТ (>30 кг/м^2) [1287].

Среди множества механизмов развития ФП при ожирении следует отметить главный: ремоделирование миокарда через увеличение количества висцеральной эпикардиальной жировой ткани (а также внутри стенки левого предсердия), замещение кардиомиоцитов фиброзной тканью и атрофию кардиомиоцитов, развитие электрической диссоциации. Кроме этого, паракринное воздействие высвобождаемых жировой тканью адипокинов усугубляет электрическую гетерогенность миокарда [1288].

Венозная недостаточность. У лиц с ожирением снижена физическая активность, что увеличивает риск венозной недостаточности. При ожирении наблюдается повышенное абдоминальное давление, что приводит к дополнительному давлению на подвздошные вены, вызывая компрессию и дальнейшее уменьшение кровотока и со временем предрасполагая к хронической венозной недостаточности. Более того, дисфункция эндотелия, хроническое системное воспаление и гиперкоагуляция при ожирении в 6 раз выше в сравнении с пациентами с нормальным ИМТ [1289].

ОА и дефицит витамина Д. ОА при ожирении возникает в основном из-за увеличения механической нагрузки на суставы, что приводит к увеличению силы сжатия и изменению биомеханики движений. Чаще всего поражается коленный сустав.

Клинически описывают развитие двунаправленного порочного круга, когда ожирение приводит к заболеваниям суставов, а ОА способствует малоподвижному образу жизни и в дальнейшем вносит свою лепту в увеличение МТ [1290]. У пациентов подтверждена взаимосвязь низкого содержания витамина Д с ожирением. Это связано с тем фактом, что витамин Д является жирорастворимым и депонируется в жировой ткани у пациентов с ожирением [1291].

Ожирение и репродуктивная система женщин и мужчин. Установлено, что чем выше ИМТ, тем выше риск развития нарушений репродуктивной системы у женщин [1292]. Более того, женщины с окружностью талии >80 см чаще имеют синдром хронической ановуляции и синдром поликистозных яичников в сравнении с теми, у которых такой же ИМТ, но окружность талии <80 см [1293].

Ожирение матери связано с риском развития у детей нарушений нервной системы: синдрома

[120] Lim Y, Boster J. Obesity and Comorbid Conditions. 2023 Aug 28. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.

гиперактивности с дефицитом внимания и аутических расстройств. Высокий ИМТ до беременности в значительной степени связан с повышенным риском антенатальной депрессии и тревоги у матери [1294]. Среди акушерских осложнений у пациенток с избыточной МТ выделяют: угрожающий выкидыш, замершую беременность, преждевременные роды, гестационный диабет, макросомию плода, задержку роста плода, преэклампсию, эклампсию, гипогалактию.

У мужчин высокий ИМТ связан с повышенным риском эректильной дисфункции. Частота эректильной дисфункции у мужчин с ожирением по некоторым данным составляет от 33 до 53,1%. По сравнению с группой с нормальным весом мужчины с ожирением имеют более высокий риск эректильной дисфункции (OR=1,97, 95% ДИ=1,25-3,14, P=0,004) [1295].

Неалкогольная жировая болезнь печени. НАЖБП тесно ассоциирована с ожирением и МС, что значительно повышает риск ССЗ и отражается на продолжительности жизни больных [1296]. По данным Всемирной гастроэнтерологической организации, у пациентов с НАЖБП и ожирением смертность намного выше, чем в общей популяции, в первую очередь за счет ССЗ [1172]. Следует отметить, что увеличение смертности связано не с наличием у пациента НАЖБП как таковой, а со степенью фиброза печени, который сформировался в результате ее прогрессирования.

При морбидном ожирении частота НАЖБП возрастает до 95-100%. Причем, как и во взрослой популяции, у мальчиков НАЖБП встречается чаще (9% против 6%) [1297]. Среди больных СД2 НАЖБП диагностируется у 50-75% пациентов [1298].

Гиперурикемия и подагра. Ожирение — ведущий ФР развития ГУ и подагры. В крупнейшем популяционном проспективном исследовании риска ГУ, рассчитанного по результатам многомерного анализа с поправкой на возраст, самые высокие OR наблюдались для ожирения (у мужчин — 3,00 (95% ДИ 2,85-3,16); у женщин 2,74 (95% ДИ 2,60-2,88)) [1299]. Раннее развитие ожирения, ассоциированного с нерациональным питанием, остается ключевой среди других причин развития подагры в развитых и развивающихся странах [1300].

Когортное исследование показало, что ИМТ >27 кг/м^2 независимо связан с подагрой у пожилых женщин [1301]. В США общая распространенность подагры варьирует от 1-2% среди лиц с нормальным ИМТ (18,5-24,9 кг/м^2) до 4-5% с ожирением 1 степени и 5-7% — с ожирением 2-3 степени [1302]. Анализ глобальной распространенности болезней от 2017 г., рассчитанной для 195 стран в период с 1990 по 2017 гг., выделил высокий ИМТ как ведущий ФР подагры [1303].

Ожирение и онкологические заболевания. В отчете Международного агентства по изучению рака (IARC) за 2020 г. были обнаружены убедительные доказательства взаимосвязи ожирения с риском развития 13 различных видов рака[121]. Постменопаузальный рак молочной железы, колоректальный рак, рак эндометрия, пищевода, поджелудочной железы, почек, печени, желудка, желчного пузыря, яичников, щитовидной железы, множественная миелома и менингиома входят в число онкологических заболеваний, которые чаще всего развиваются у людей с ожирением.

Важно, что три наиболее сложных для лечения видов рака — рак поджелудочной железы, пищевода и желчного пузыря, а также два наиболее распространенных ЗНО — рак молочной железы и колоректального рак, ассоциированы с ожирением.

В комплексном обзоре 204 метаанализов изучалась взаимосвязь между избытком жировой ткани в организме и риском развития рака. Установлено, что при увеличении ИМТ на каждые 5 кг/м^2 риска развития рака прямой кишки увеличивается на 9%, рака желчевыводящих путей — на 5,6% [1304]. Риск постменопаузального рака молочной железы у женщин, которые никогда не получали заместительную гормональную терапию, составлял 11% на каждые 5 кг веса, прибавляемого во взрослом возрасте, в то время как риск рака эндометрия повышался на 21% на каждые 0,1 кг увеличения МТ [1305].

Ожирение и синдром обструктивного апноэ сна. Ожирение является основным модифицируемым ФР развития ОАС. Согласно данным исследования, включившего 690 человек, даже скромный контроль веса (минус 5% от исходного) был успешным в снижении частоты нарушений дыхания во сне. Напротив, на каждые 10% увеличения МТ индекс апноэ-гипопноэ увеличивался на 32% [1306].

ОАС диагностируется более чем у 30% людей с ожирением и у 50-98% людей с морбидным ожирением [1307]. Оба состояния связаны с тяжелыми кардиометаболическими осложнениями. Рост распространенности ОАС за последние 20 лет совпадает с увеличением распространенности ожирения во всем мире [1308].

По данным Горбуновой М. В. и др., распространенность ОАС у пациентов с избыточной МТ превышает 30%, достигая 50-98% у больных с морбидным ожирением, так как отложение висцерального жира в мягких тканях глотки способствует сужению верхних дыхательных путей [1309]. Ранее было установлено, что окружность шеи является

[121] Wild, C.P., Weiderpass, E., Stewart, B.W., World Cancer Report. Cancer Research for Cancer Prevention. International Agency for Research on Cancer (IARC). Available online: https://www.iarc.who.int/cards_page/world-cancer-report/.

более значимым предиктором развития нарушений дыхания во сне, чем ИМТ, и этот факт отражает ключевую роль наличия жировых отложений в области глотки для развития ОАС [1310]. В свою очередь, апноэ усугубляет тяжесть метаболических нарушений. В исследовании Чижовой О. Ю. и др. установлено, что проявления МС были выявлены у 36% пациентов с ОАС, при этом тяжесть метаболических нарушений зависела от степени нарушения дыхания во сне [1311].

4.1.2. Особенности ведения пациентов с ожирением и коморбидностью в терапевтической практике

Диагностика ожирения при коморбидности. Алгоритм консультирования пациента, страдающего ожирением, начинается с антропометрии. Важно понимать, что недостаточно констатировать факт наличия ожирения по критерию ИМТ для генерализованного ожирения (⩾30 кг/м²) или по критерию окружности талии для абдоминального ожирения (>80 см для женщин и >94 см для мужчин). Необходимо действовать в направлении диагностики ассоциированных заболеваний и составления комплексного плана коррекции нарушений [1312].

Обследование пациента, страдающего ожирением, включает стандартный профиль: изучение анамнеза заболевания (динамику изменения МТ на протяжении жизни, оценку питания и физической активности, психологического статуса), физикальное обследование и инструментально-лабораторную диагностику [1313].

Нередко пациент, страдающий ожирением, нуждается в подборе АГТ, контроле за уровнем гликемии, лечении дислипидемии и др. Важной задачей врача является исключение стигматизации (предвзятости к пациенту), мотивация человека к изменениям, последующее обучение основным принципам здорового образа жизни и направление к врачу-диетологу.

На рисунке 10 представлен упрощенный подход к лечению ожирения в общетерапевтической практике, демонстрирующий огромное количество факторов, которые необходимо учитывать для оптимизации четырех основных методов лечения (изменение пищевого поведения, расширение физической активности, психокоррекция и фармакотерапия) на индивидуальном уровне управления МТ [1314].

При первичном опросе из анамнеза заболевания пациента необходимо уточнить следующие 9 важных пунктов:

1) Выяснить имели ли место проблемы с МТ в детстве или они появились сравнительно недавно.

2) Выявить возможные причины увеличения МТ. С чем связывает своё состояние сам пациент: беременность/роды/лактация, лекарства, снижение физической активности, психологические проблемы и др.

3) Оценить приверженность диетам, прошлый опыт в снижении МТ (за какой промежуток времени и на сколько снижалась МТ).

4) Определить уровень мотивации к нормализации МТ.

5) Оценить ожидания пациента в плане скорости снижения МТ и сопутствующих благотворных изменений в собственной жизни. Нереалистичный взгляд на решение проблемы и желаемое стремительное снижение МТ (к примеру, минус 10 кг за 10 дней) — плохой прогностический фактор для приверженности лечению.

6) Определить профессиональные и семейные ФР. Так, смена работы и преимущественно сидячий образ жизни, ночные дежурства могут приводить к увеличению МТ. С другой стороны, разводы и одиночество — также триггеры для набора МТ.

7) Оценить пищевое поведение и его нарушения (опросник DEBQ), сопутствующие признаки депрессии, тревоги (шкала HADS).

8) Задать вопросы о качестве и длительности сна, наличии храпа, дневной сонливости.

9) Оценить питание "широкими мазками". Основные вопросы: самостоятельно готовите пищу или используете готовую продукцию? Дифференцируете ли чувство голода, насыщения и жажды?

Лабораторная диагностика проводится с целью определения метаболического профиля, исключения нарушений углеводного обмена и обмена жиров, определения стадии заболевания и кардиометаболического риска. Ниже список необходимых исследований, первые четыре из которых — самые важные:

— Глюкоза плазмы натощак.

— Липидный профиль (ОХС, ХС ЛВП, ЛНП, ТГ + расчетный показатель ХС неЛВП).

— Функциональное состояние печени (АЛТ, АСТ, ГГТ), УЗИ печени и биопсия (при необходимости).

— Функция почек (креатинин).

— Степень воспалительной реакции (высокочувствительный С-реактивный белок, ферритин).

— МК в сыворотке крови (бессимптомная ГУ, подагра).

— Функция щитовидной железы (тиреотропный гормон).

— Кардиологический профиль по показаниям (ЭхоКГ и др.).

— Полисомнография.

— Эндокринологический профиль (исключение вторичного ожирения): гипоталамические причины, синдром Кушинга и др.

В аспекте полипрагмазии стоит помнить о лекарственной терапии сопутствующих заболеваний в составе коморбидности, которая может приводить

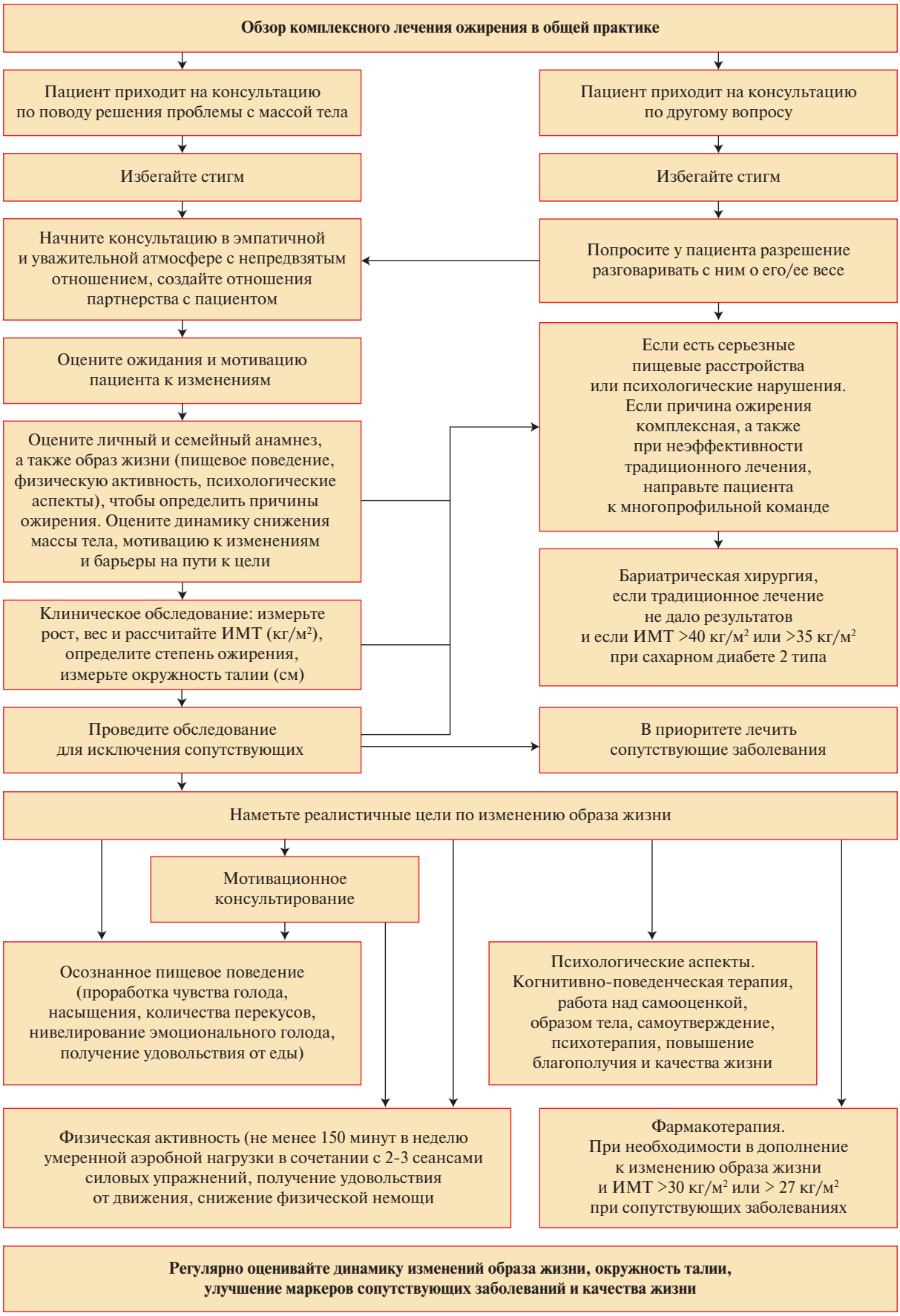


Рис. 10 Целостный подход к лечению ожирения в общетерапевтической практике [адаптировано по [1314].
Примечание: ИМТ — индекс массы тела.

Таблица 20

Целевые значения в снижении МТ при лечении ожирения и наличии сопутствующих заболеваний [1209]

Диагноз	Целевое снижение массы тела от исходной	Ожидаемый результат
МС (метаболически нездоровый фенотип)	10%	Предотвращение развития СД2
СД2	5-15%	Снижение уровня HbA_{1c}, уменьшение доз сахароснижающей терапии вплоть до ремиссии СД2
Дислипидемия	5-15%	Снижение уровня триглицеридов, увеличение уровня ХС ЛВП, снижение уровня ХС ЛНП
Артериальная гипертензия	5-15%	Снижение уровня САД и ДАД, снижение дозировки антигипертензивных препаратов
Неалкогольная жировая болезнь печени	7% и более	Снижение жировой инфильтрации печени и воспаления
Синдром поликистозных яичников	5-15%	Индукция овуляции, уменьшение гирсутизма, уменьшение уровня андрогенов, увеличение чувствительности к инсулину
Синдром обструктивного апноэ сна	7-11%	Уменьшение апноэ/индекса гипопноэ
Бронхиальная астма	7-8%	Увеличение объема форсированного выдоха за первую секунду
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	10% и более	Уменьшение симптомов

Примечание: ДАД — диастолическое артериальное давление, МС — метаболический синдром, САД — систолическое артериальное давление, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

к увеличению МТ, в частности, некоторые АГП (ББ и АК — преимущественно за счет отеков), противодиабетические препараты, ГКС и инъекционные прогестины, противосудорожные препараты, антидепрессанты, нейролептики, иммуносупрессивные средства и другие.

При проведении диспансеризации и профилактических медицинских осмотров в соответствии с Приказом Минздрава России от 27.04.2021 № 404н "Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения"[122] большое значение имеет своевременное выявление ожирения с использованием диагностических критериев на основании показателей антропометрии (ИМТ ⩾ 30 кг/м^2). Наличие ожирения без сопутствующих ХНИЗ определяет пациента во II группу здоровья.

Ряд клинико-лабораторных исследований при проведении профилактических медицинских осмотров способствует выявлению коморбидности при ожирении, в частности, для граждан в возрасте 18 лет и старше 1 раз в год проводится измерение АД, исследование уровня ОХС, уровня глюкозы в крови натощак, электрокардиография в покое (при первом прохождении профилактического медицинского осмотра, далее в возрасте 35 лет и старше 1 раз в год), а также в рамках 2-го этапа диспансеризации выполнение по показаниям:

— дуплексного сканирования брахицефальных артерий (для мужчин в возрасте 45-72 лет включительно и женщин в возраста 54-72 лет включительно — при наличии комбинации трех ФР ХНИЗ (повышенного АД, ГХС, избыточной МТ или ожирения) или по направлению врача-невролога),

— исследование уровня HbA_{1c} в крови,

— по показаниям осмотры врачей специалистов и специальные исследования при подозрении на заболевания ЖКТ, бронхолегочной системы, ЗНО и другие заболевания.

Ожирение как отдельное заболевание не входит в перечень хронических заболеваний, подлежащих ДН. Однако, стоит отметить, что пациенты с выявленным, высоким и очень высоким абсолютным ССО подлежат ДН, при котором следует особое внимание уделять пациентам с ожирением. Кроме того, при ДН пациентов с другими хроническими заболеваниями, ассоциированными с ожирением (АГ, ИБС, ХСН, гиперлипидемии, предиабет и СД), всегда проводится антропометрия и делается акцент на снижении повышенной МТ как основной мере предотвращения прогрессирования всех сопутствующих заболеваний.

В лечении ожирения важно наметить главные цели в коррекции МТ. Накоплен пул результатов клинических исследований, согласно которым при различной картине коморбидности ожирения рекомендованы свои целевые значения снижения МТ (таблица 20). Учитывая это, на сегодняшний день рекомендованная ближайшая цель в лечении ожирения — снижение МТ на 5-10% от исходной за ближайшие 6 мес., и удержание полученных результатов по крайней мере в течение 12 мес. [1315].

[122] https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/401314440/.

Таблица 21

Рекомендации по определению стартовой терапии ожирения для обсуждения с пациентом [1316]

ИМТ, кг/м²	Окружность талии, см		Коморбидность
	Мужчины <94 см/женщины <80 см	Мужчины ⩾94 см/женщины ⩾80 см	
25,0-29,9	ИОЖ	ИОЖ	ИОЖ+Л
30,0-34,9	ИОЖ	ИОЖ+Л	ИОЖ+Л+Х
35,0-39,9	ИОЖ+Л	ИОЖ+Л+Х	ИОЖ+Л+Х
⩾40	ИОЖ+Л+Х	ИОЖ+Л+Х	ИОЖ+Л+Х

Примечание: ИОЖ — изменение образа жизни (питание, физическая активность, поведенческая терапия), Л — лекарственная терапия, Х — хирургическое лечение.

Лечение ожирения строится на трех совместно или отдельно применяемых стратегиях: изменение образа жизни (диетологическая коррекция, подбор физической активности, поведенческая терапия), лекарственная терапия и метаболическая хирургия [107]. Объем стартовой терапии обсуждается с пациентом и определяется в зависимости от антропометрических показателей и коморбидности (таблица 21).

В условиях ПМСП, назначая пациенту систему рационального питания, следует оценивать эффективность проводимых мероприятий в течение двух последующих недель. Оптимальная скорость снижения МТ от 0,5 до 1 кг в неделю. При низком потенциале здорового питания в снижении МТ рекомендуется направить пациента к врачу-диетологу с целью подбора индивидуального рациона лечебного питания [1317].

Всем пациентам с ИМТ ⩾27 кг/м² или ожирением при наличии коморбидных заболеваний, не достигшим целевого снижения МТ на фоне немедикаментозных методов лечения, рекомендуется фармакотерапия [1313]. В качестве медикаментозной терапии в РФ могут использоваться по показаниям следующие ЛП: орлистат, сибутрамин, лираглутид [1318-1320].

Особенности реабилитации. Очень важно обеспечивать динамическое наблюдение и сопровождение на этапе поддержания достигнутых результатов — целевых значений МТ, окружность талии, метаболического профиля. Лучшим выбором в этом аспекте обладает мультидисциплинарная реабилитационная команда специалистов, которая способна подобрать индивидуальную программу реабилитации с учетом коморбидности[123], включающую в себя индивидуальный подбор физической активности, коррекцию психоэмоциональных ФР, программу по отказу от курения. Такая работа способствует профилактике прогрессирования заболевания, повышению функциональных возможностей, улучшению КЖ, психологического и социального функционирования [1321]. Рекомендуется проводить скрининг психоэмоциональных ФР, таких как депрессия, тревога, хронический стресс, для определения необходимости их коррекции с целью повышения приверженности лечению, реабилитации и здоровому образу жизни [216].

Всем пациентам с ожирением рекомендуется аэробная физическая активность умеренной интенсивности (150 мин в неделю) или высокой интенсивности (75 мин в неделю) с целью улучшения результатов реабилитации, снижения/поддержания МТ, снижения риска прогрессирования заболевания и ССО [1322]. При отсутствии противопоказаний следует проводить нагрузочное тестирование посредством теста с физической нагрузкой (велоэргометрии или тредмил-теста) для оценки функционального состояния, выбора оптимального режима физических тренировок и контроля их эффективности.

Для безопасности программы физической реабилитации рекомендуется осуществлять мониторинг состояния пациента (жалобы, клинические симптомы, уровень АД, ЧСС и ЭКГ — по показаниям), оценивать уровень физического напряжения по шкале Борга (Borg Rating of Perceived Exertion, Borg RPE) в процессе тренировки.

Особенности прогноза. Ожирение ассоциировано с растущим бременем заболеваний и представляет собой важную цель для профилактики полиморбидности. Несмотря на ясность этого факта, эпидемия ожирения продолжает расти, реализуя свое негативное влияние на клинические исходы. У пациентов, страдающих ожирением, независимо от возраста, географического региона, уровня образования снижается ожидаемая продолжительность жизни и ухудшается КЖ [1323].

В шкалы определения тяжести и прогноза при коморбидности ожирение часто не входит (к примеру, индекс Чарльсон), что также дискредитирует болезнь. Между тем, и врач, и пациент должны со своей стороны проводить действенные мероприятия по профилактике и лечению избыточного накопления жировой массы.

[123] Приказ Минздрава России РФ от 31 июля 2020 г. N 778н "О Порядке организации медицинской реабилитации взрослых" Зарегистрировано в Минюсте РФ 25 сентября 2020 г. Регистрационный № 60039 https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74581688.

Траектория коморбидности при ожирении неизменно отягощает течение и затрудняет лечение всех входящих в кластер заболеваний. Увеличение распространенности ожирения среди детей и подростков особенно настораживает в аспекте увеличения коморбидности в более раннем периоде жизни по сравнению с нынешним поколением взрослого трудоспособного населения. Такая обеспокоенность подтверждается работами канадских ученых, которые сгруппировали 10 186 участников в 5 групп по году рождения и оценили частоту мультиморбидности (сочетание 2 и более заболеваний). Результаты показали, что мультиморбидность не только становится нормой, но и появляется на более ранних этапах жизни, особенно у людей с низким доходом и ожирением [1324].

Известно, что негативный эффект на исходы при ожирении и коморбидности намного превышает эффекты отдельно взятых заболеваний вследствие кумулятивных эффектов сочетания болезней [1325]. В отношении ожирения научно-исследовательские группы обнаружили, что фрагментарность лечения таких пациентов влияет на результаты. Так, Daniel S, et al. выявили ограничения подхода к лечению ожирения, ориентированного на ИМТ, и разработали модель лечения ожирения, ориентированную на осложнения с целью оптимизации соотношения польза/риск терапии [1326].

Систематический обзор Kushner RF и Ryan DH протоколов лечения ожирения подтвердил тот факт, что акцент на осложнениях ожирения для выявления пациентов, которые получат наибольшую пользу от лечения, является более оптимальным, чем использование ИМТ [1327]. Более того, выделение групп пациентов с ожирением на основе коморбидности помогает разрабатывать интегрированные планы терапии, что является наиболее перспективным [1328].

4.2. Предиабет, сахарный диабет и коморбидность

4.2.1. Предиабет и коморбидность

Предиабет — это нарушение углеводного обмена, при котором не достигаются критерии СД, но превышены нормальные значения глюкозы крови (включает любое из нарушений: нарушенную гликемию натощак (НГН) и НТГ[124]. НГН и НТГ, рассматриваемые как предиабет, отражают естественное прогрессирование от нормогликемии к развитию СД2. У предиабета и СД2 общие ФР [1329].

В настоящее время нет единых критериев диагностики предиабета[125]. Экспертные общества и ассоциации к предиабету относят НТГ и НГН. Американская ассоциации диабета (American Diabetes Association, ADA) под НГН понимает уровень глюкозы крови натощак 5,6-6,9 ммоль/л, тогда как International Diabetes Federation (IDF) и Российская ассоциация эндокринологов — 6,1-6,9 ммоль/л [1330] (таблица 22).

В зависимости от используемых диагностических критериев, частота предиабета в популяции может различаться. Более низкий порог, указанный в рекомендациях ADA, приводит более высоким показателям распространенности предиабета по сравнению с рекомендациями ВОЗ. Так, в когорте из 1 547 взрослых американцев без диабета в зависимости от порога глюкозы крови натощак частота данной патологии менялась от 19,8 до 34,6% [1331].

По данным исследования CONSTANCES среди французов 18-69 лет распространенность предиабета (глюкоза крови натощак ⩾7 ммоль/л) составляла 7,2%. Предиабет был ассоциирован с мужским полом, возрастом, ожирением и низким уровнем образования [1332]. В исследовании CARVAR 92, выполненном среди парижан 40-70 лет, частота предиабета, установленного по тем же критериям, составила 8,1%, однако, распространенность данной патологии, диагностированной согласно критериям ADA, была выше и составила 27,2% [1333].

Распространённость предиабета в мире неуклонно растёт. Популяционное исследование, выполненное в Англии и включавшее лиц ⩾16 лет, зафиксировало рост распространенности этого состояния с 11,6% (2003 г.) до 35,3% (2011 г.) [1334]. В Китае среди лиц ⩾18 лет — с 35,7% (2013 г.) до 38,1% (2018 г.) [1335]. В турецком исследовании "Turkish Epidemiology Survey of Diabetes, Hypertension, Obesity and Endocrine Disease" (TURDEP-II) продемонстрировано общее увеличение лиц с предиабетом с 7 млн человек до 8,5 млн (по глюкозе крови натощак) [1336].

Как показал метаанализ Rooney MR, et al. (2023 г.), включивший 50 исследований из 43 стран, в 2021 г. частота НГН составила 5,8%, а НТГ — 9,1%. Как отмечают авторы, наибольшая частота НГН и НТГ отмечена в странах с высоким уровнем дохода, тогда как наибольший прирост к 2045 г. будет отмечен в странах с низким уровнем доходов [1337]. По данным IDF среди лиц 20-79 лет прогнозируется увеличение частоты НТГ с 11,0% в 2030г до 11,4% в 2045г, НГН — с 6,5% до 6,9%, соответствен-

[124] Шестакова М. В., Драпкина О. М., Бакулин И. Г. и соавт. Диагностика, лечение и диспансерное наблюдение пациентов с предиабетом в условиях болезни первичной медико-санитарной помощи. Методические рекомендации; Издание ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, 2021 г., 40 с. https://gnicpm.ru/wp-content/uploads/2020/08/minzdrav_prediabet.pdf.

[125] Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Общественная организация Российская ассоциация эндокринологов. Клинические рекомендации, 2022г. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/290.

Таблица 22

Критерии диагностики предиабета

	Глюкоза плазмы натощак	Пероральный глюкозотолерантный тест	HbA_{1c}
ADA*	5,6-6,9 ммоль/л	7,8-11,0 ммоль/л	Рекомендован 5,7-6,4% (39-47 ммоль/моль)
IDF, Российская ассоциация эндокринологов**	6,1-6,9 ммоль/л	7,8-11,0 ммоль/л	Если оценивается, то уровень 5,7-6,4% (39-47 ммоль/моль)

Примечание: * — International Diabetes Federation. Recommendations For Managing Type 2 Diabetes In Primary Care, 2017. https://idf.org/media/uploads/2023/05/attachments-63.pdf; IDF Diabetes Atlas Tenth Edition, ** — Клинические рекомендации. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Общественная организация Российская ассоциация эндокринологов, 2022г. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/290. International Diabetes Federation. Recommendations For Managing Type 2 Diabetes In Primary Care, 2017. https://idf.org/media/uploads/2023/05/attachments-63.pdf; IDF Diabetes Atlas Tenth Edition. HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Таблица 23

Алгоритм расчёта риска СД2 по FINDRISC

Общее количество баллов	Уровень риска СД2	Вероятность развития СД2
<7	Низкий	1%
7-11	Незначительно повышенный	4%
12-14	Умеренный	17%
15-20	Высокий	33%
>20	Очень высокий	50%

Примечание: СД2 — сахарный диабет 2 типа.

но[126]. Ожидается, что в недалёком уже 2030г от предиабета будет страдать >470 млн населения Земли. Ежегодно от 5 до 10% лиц с предиабетом заболевают СД2. В то же время предотвратить или значимо отсрочить прогрессирование предиабета в диабет возможно при коррекции таких ФР как ожирение, НФА и нерациональное питание, а также с помощью медикаментозной коррекции показателей углеводного обмена [1338].

Распространенность предиабета в российской популяции была изучена на материалах крупнейшего эпидемиологического исследования "Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации" (ЭССЕ-РФ) и его продолжения ЭССЕ-РФ2. Два одномоментных исследования, включившие представительные выборки 25-64 лет из всех федеральных округов страны, проведены в 2012-14 и 2017 гг., соответственно.

Выявлено, что стандартизованная по полу, возрасту, образованию и типу поселения распространённость НГН среди лиц 25-64 лет составила 6,6% и была выше среди мужчин в сравнении с женщинами (8,6% vs 5,6%, p<0,0001). С возрастом отмечен рост НГН с 2,4% до 10,5%. В российской популяции с НГН статистически значимо ассоциированы возраст, низкий уровень образования, ожирение, в том числе абдоминальное, АГ, тахикардия, ГУ и нарушения липидного обмена, для мужчин дополнительно — стресс. В реальной клинической практике в РФ, как показало исследование, выполненное на базе "РЖД-медицина" врачами-терапевтами участковыми и ВОП, на приёме 11% больных 40-65 лет, обратившихся за оказанием ПМСП, имеют предиабет [1339].

Анализ риска прогрессирования предиабета в СД2 показал, что у 70% лиц с предиабетом по критериям глюкозы крови натощак (ADA) в течение 10 лет разовьется СД2. В частности, по результатам Роттердамского исследования (проспективное наблюдение 10 тыс. участников со средним возрастом 65,2 лет), риск перехода предиабета в СД2 для 45-летних составлял 74% [1340].

Перед медицинским сообществом стоит задача выявить подверженных риску СД2 на уровне популяции, что имеет решающее значение для ранней профилактики осложнений СД2, особенно ССЗ, что значимо сложнее, чем среди обратившихся в лечебно-профилактические учреждения. Наиболее известным и широко используемым инструментом для оценки риска развития СД2 является The FINnish Diabetes RIsk Score (FINDRISC), разработанный Финской диабетической ассоциацией [1341]. Критерии расчёта риска СД2 по шкале FINDRISC приведены в таблице 23.

Для финской популяции, для которой создавалась шкала, диагностически значимым является порог в 15 баллов. В РФ вопросник FINDRISC рекомендован как инструмент раннего выявления групп риска возникновения СД [1342]. Валидация вопросника FINDRISC показала, что порог высо-

[126] International Diabetes Federation. Recommendations For Managing Type 2 Diabetes In Primary Care, 2017. https://idf.org/media/uploads/2023/05/attachments-63.pdf; IDF Diabetes Atlas Tenth Edition. https://diabetesatlas.org/.

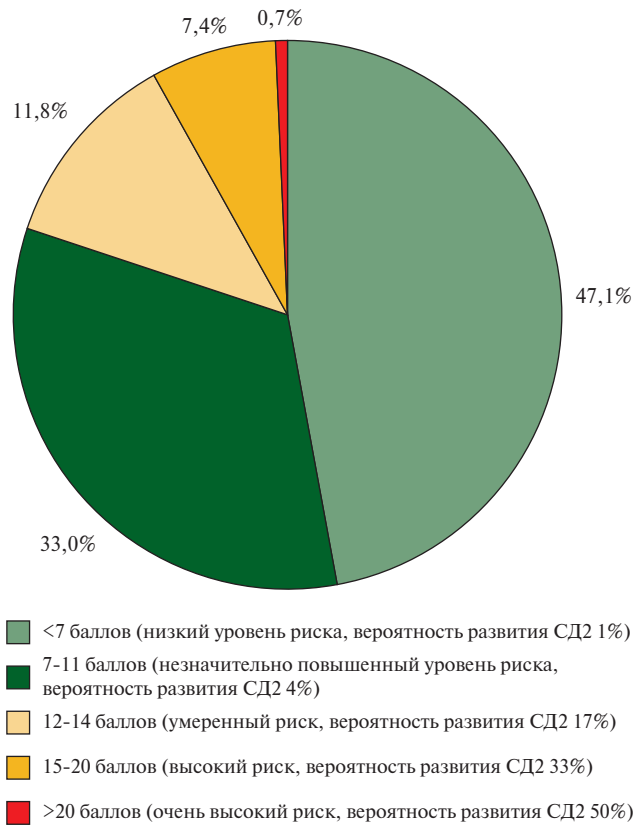


Рис. 11 Распределение обследованных по уровню риска СД2 в зависимости от баллов шкалы FINDRISC.
Примечание: СД2 — сахарный диабет 2 типа.

кого риска СД2 несколько ниже и составляет ⩾12 баллов [1343, 1344].

Норвежское одномоментное исследование показало, что среди обратившихся в лечебно-профилактическое учреждение по любой причине доля имеющих по шкале FINDRISC ⩾15 баллов — 10,0% [1345]. Одномоментное исследование, проведённое в странах Латинской Америки среди почти 50 тыс. жителей ⩾18 лет, показало, что 35% обследованных относились к группе риска развития СД2 [1346]. В представительной выборке Королевства Саудовская Аравия средний балл по шкале FINDRISC составил 7,53 балла, а каждый пятый обследованный имел риск развития СД2 умеренный и выше [1347].

Прогнозирование 10-летнего риска развития СД2 в турецкой популяции показало — при высокой распространённости СД2 в стране средний балл по шкале FINDRISC среди лиц без диабета составил 8,72±4,95, а распространённость СД2 в соответствии с оценкой FINDRISC превысит ожидаемый уровень. В течение ближайших 10 лет 9,5% населения в возрасте 20-64 лет будут страдать СД2 [1348].

В объединённой выборке исследований ЭССЕ-РФ и ЭССЕ-РФ2 средний балл по шкале FINDRISC среди лиц 25-64 лет составляет 7,2±4,9. Около 1/5 популяции находится в зоне умеренного и выше риска развития СД по шкале FINDRISC (рисунок 11).

Выше порогового значения шкалы FINDRISC ⩾15 баллов находится 8% популяции (мужчины 5,0% и женщины 10,0%). При использовании порога значения FINDRISC ⩾12 баллов [1343, 1344], доля находящихся выше порогового значения возрастает до 19,8%, причём среди женщин показатель двое выше, чем среди мужчин (23,% vs 13,6%).

Наряду с СД2, предиабет связан с повышенным риском сопутствующих заболеваний. Наличие предиабета отягощает течение и ухудшает прогноз ХНИЗ. Так, американские исследователи сравнили 2 группы больных: имеющих только ожирение и имеющих ожирение в сочетании с предиабетом, не различающихся по остальным параметрам. За пятилетний период зафиксировано, что в группе "ожирение и предиабет" уровень смертности, а также частота СД2 и новых сердечно-сосудистых событий были выше [1349].

Проспективное исследование English longitudinal study on ageing (ELSA) продемонстрировало, что среди старших возрастов (средний возраст 70,6 лет) за 10-летний период наблюдения при высокой распространённости предиабета, прогрессирование до диабета встречается редко, однако риск смерти выше, по сравнению с лицами, не имеющими предиабет [1350].

Увеличение риска сердечно-сосудистых событий, ХБП, рака и инфекции всех локализаций и общей смертности при наличии предиабета по сравнению с нормогликемией (даже при исключении из анализа лиц с развившимся впоследствии СД2 и с поправкой на метаболические факторы) описано в исследовании Zhang X, et al., включившем 1 630 942 участников (возрастные группы 20-39, 40-59, 60-79 и ⩾80 лет). Однако величина данного эффекта уменьшалась с увеличением возраста [1351].

Breyer MK, et al. оценили гендерные различия в коморбидности когорты 6-80 лет в рамках исследования The LEAD (Lung, hEart, sociAl, boDy). При возрастающей распространенности предиабета от 4,4% (6-<10 лет) до 40,4% (70+ лет) среди мужчин и от 4,8% до 42,3% среди женщин, женщины чаще страдали аритмией, несердечной патологией, остеопорозом, повышенным уровнем биомаркеров системного воспаления и депрессией, в то время как у мужчин с предиабетом чаще встречались стенокардия, ИМ и поражение периферических артерий [1352].

Schlesinger S, et al., объединив данные 16 метаанализов проспективных исследований, сообщили, что наличие предиабета повышает риск общей смертности и возникновения новых случаев нефатальных сердечно-сосудистых событий, ИБС, ИМ, СН, ФП, ХБП, некоторых видов рака, деменции.

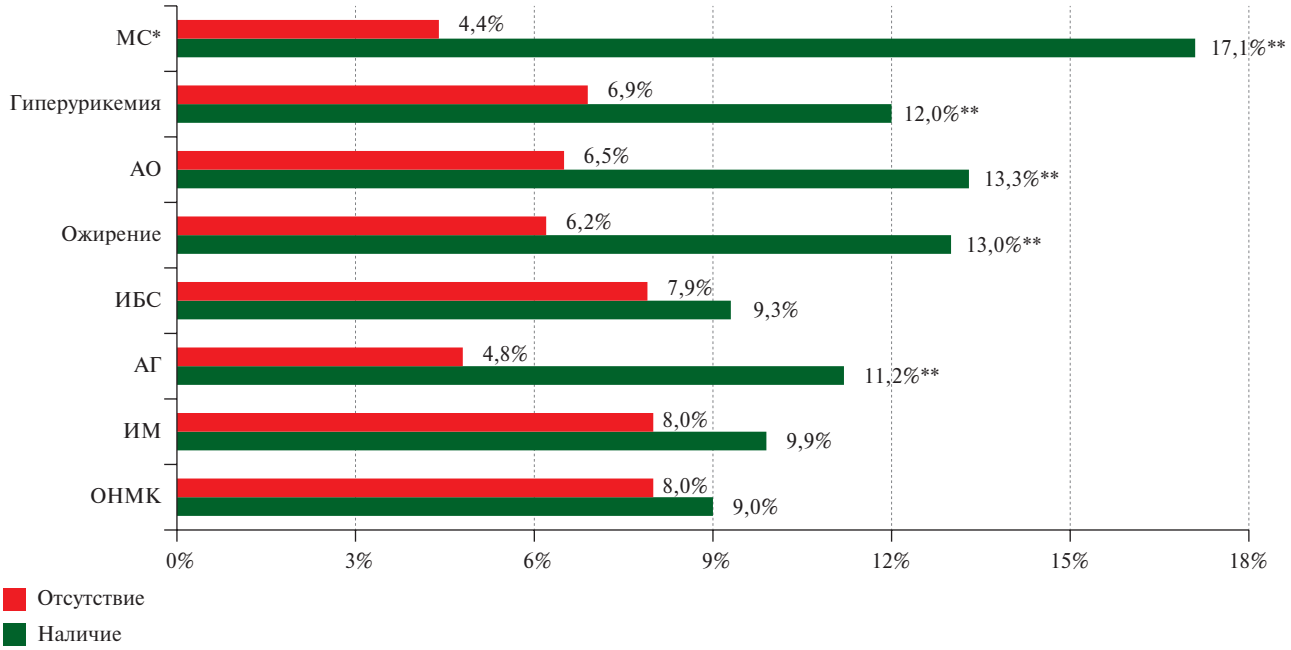


Рис. 12 Распространенность предиабета (по НГН) среди мужчин в зависимости от наличия коморбидной патологии.
Примечание: * — согласно критериям IDF, ** — НГН ассоциировано с показателем, с поправкой на пол и возраст, p<0,001. АО – абдоминальное ожирение, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, МС — метаболический синдром, НГН — нарушение гликемии натощак, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

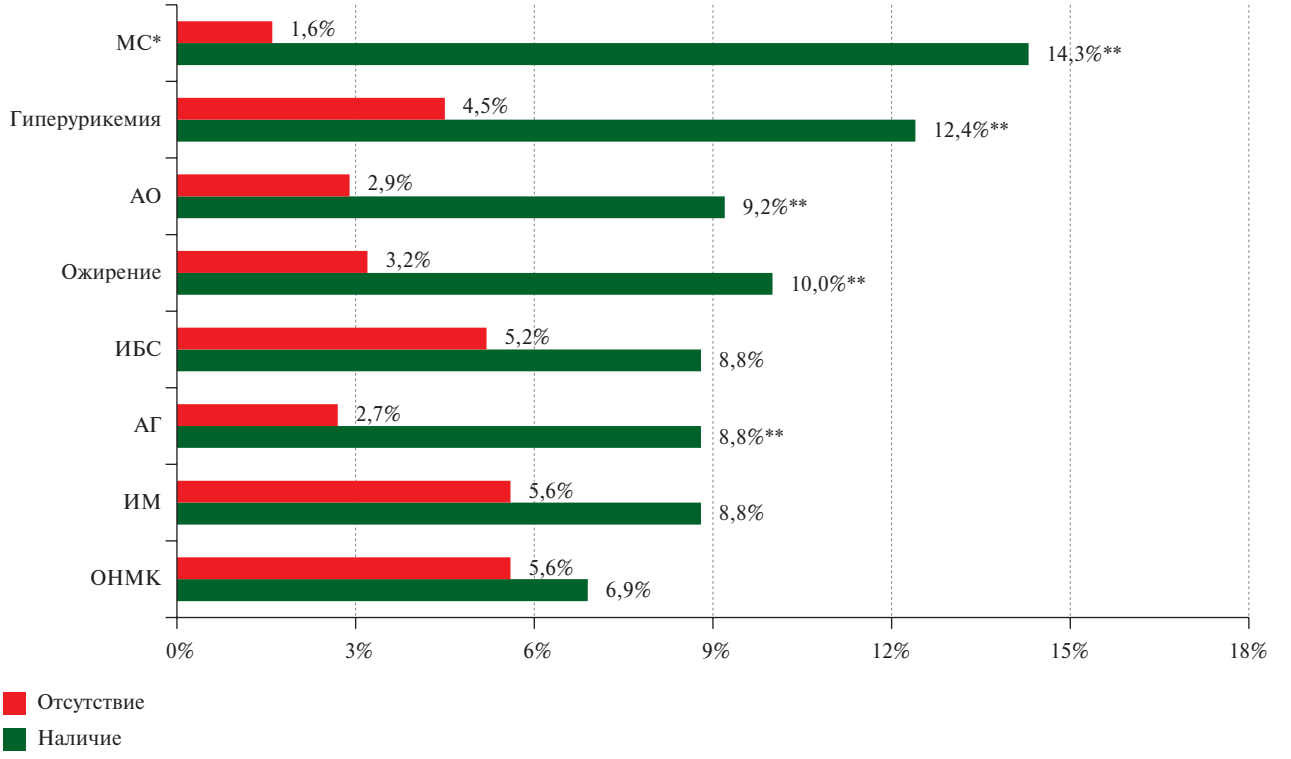


Рис. 13 Распространенность предиабета (по НГН) среди женщин в зависимости от наличия коморбидной патологии
Примечание: * — согласно критериям IDF, ** — НГН ассоциировано с показателем, с поправкой на пол и возраст, p<0,001. АО – абдоминальное ожирение, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, МС — метаболический синдром, НГН — нарушение гликемии натощак, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

Ассоциации с общей смертностью были выше для предиабета, определяемого по уровню HbA_{1c}, чем по НТГ [1353]. С этими результатами хорошо согласуются данные метаанализа учёных Китая. На материалах 129 исследований и свыше 10 млн участников выявлено, что предиабет ассоциирован с по-

вышенным риском общей и сердечно-сосудистой смертности. Авторы подчеркнули, что ранняя диагностика и лечение предиабета — важный компонент профилактики ССЗ [1354].

Объединенная выборка исследований ЭССЕ-РФ и ЭССЕ-РФ2 позволила сопоставить распространенность предиабета при наличии/отсутствии коморбидной патологии. Как среди мужчин, так и среди женщин статистически выше доля имеющих предиабет при наличии АГ, ожирения, в том числе абдоминального, ГУ и МС (рисунки 12 и 13).

Клиническая симптоматика при предиабете в подавляющем большинстве случаев стерта, пациент с предиабетом может не предъявлять никаких жалоб. Ввиду того, что гипергликемия является серьезным ФР развития и прогрессирования многих ХНИЗ, проблема своевременной диагностики и лечения предиабета крайне актуальна. Врач любой специальности должен быть ориентирован в аспектах выявления данной патологии, особенно среди групп высокого риска развития нарушений углеводного обмена (лица старше 45 лет, с ИМТ >25 кг/м^2, с привычно низким уровнем физической активности, отягощенным наследственным анамнезом по СД, дислипидемией, ССЗ атеросклеротического генеза, женщины с гестационным диабетом или рождением крупного плода в анамнезе, синдромом поликистозных яичников [1342].

Наиболее простым методом диагностики является измерение уровня глюкозы натощак в цельной капиллярной крови или в венозной плазме. Данное обследование доступно всем гражданам РФ в рамках регулярно проводимых профилактических мероприятий (профилактического медицинского осмотра и первого этапа диспансеризации). При уровне гликемии более 6 ммоль/л, пациент должен быть направлен на второй этап диспансеризации, где проводится определение HbA_{1c}. В то же время уровни глюкозы крови натощак и HbA_{1c}, который является интегральным показателем гликемии за последние 3 мес., не позволяют оценить колебания гликемии после еды или углеводной нагрузки. Золотым стандартом диагностики НТГ является ПГТТ. В рамках ПГТТ определяется уровень глюкозы натощак и через 2 ч после приема 75 г глюкозы, растворенной в воде [1342].

Учитывая высокий риск развития СД, пациенты с предиабетом нуждаются в пожизненном наблюдении и должны быть поставлены на диспансерный учет с установленной IIIA группой здоровья (группа для пациентов с ХНИЗ, подлежащих ДН). Основной целью ДН является предотвращение манифестации СД и снижение ФР его развития. В связи с чем, в рамках ДН необходимо стремиться достичь целевых значений не только уровня гликемии, но и ИМТ, АД, показателей липидного профиля, а также проводить коррекцию поведенческих ФР. Фундаментом терапии предиабета является модификация системы питания и коррекция образа жизни в целом. Кроме того, согласно всем современным международным КР, у лиц с предиабетом при неэффективности изменения образа жизни может применяться медикаментозная терапия (метформин)[127]. Своевременное выявление и адекватное лечение ранних нарушений углеводного обмена (предиабета) является одним из важных направлений в первичной профилактике СД и ССЗ.

4.2.2. Сахарный диабет и коморбидность

По оценкам во всем мире диабетом страдают 537 млн взрослых человек, что составляет 10,5% населения[128]. Только в 2017 г. >1 млн смертей были связаны с этим заболеванием, что ставит его на девятое место среди ведущих причин смертности [1355]. По последним данным, численность больных СД в мире за последние 10 лет увеличилась более, чем в 2 раза, что делает диабет ключевым приоритетом здравоохранения во всем мире. Согласно прогнозам Международной диабетической федерации, к 2030 г. СД будет страдать 643 млн человек, а к 2045 г. — 784 млн человек [1356].

В РФ, как и во всех странах мира, отмечается значимый рост распространенности СД. По данным федерального регистра СД в РФ на 01.01.2022 состояло на диспансерном учете 4 871 863 человека (3,34% населения), из них: 92,3% (4 498 826) — СД2, 5,6% (271 468) — СД1 и 2,1% (101 569) — другие типы СД, в том числе 9 729 женщин с гестационным СД. Однако эти данные недооценивают реальное количество пациентов, поскольку зарегистрированные случаи заболевания [1357].

Пациенты с диабетом по-прежнему подвергаются значительно более высокому риску осложнений по сравнению с людьми без диабета, но, по крайней мере, в странах с высоким уровнем дохода в Северной Америке, Европе и Восточной Азии обнаруживаются положительные тенденции увеличения продолжительности жизни с диабетом. Кроме того, такие показатели, как частота ампутаций нижних конечностей, острые осложнения, ССЗ, сердечно-сосудистая и общая смертность среди пациентов с диабетом по некоторым данным снижаются. Можно предполагать, что увеличение продолжительности жизни пациентов с диабетом су-

[127] Шестакова М. В., Драпкина О. М., Бакулин И. Г. и соавт. Диагностика, лечение и диспансерное наблюдение пациентов с предиабетом в условиях болезни первичной медико-санитарной помощи. Методические рекомендации; Издание ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, 2021 г., 40 с. https://gnicpm.ru/wp-content/uploads/2020/08/minzdrav_prediabet.pdf.

[128] International Diabetes Federation. Recommendations For Managing Type 2 Diabetes In Primary Care, 2017. https://idf.org/media/uploads/2023/05/attachments-63.pdf; IDF Diabetes Atlas Tenth Edition. https://diabetesatlas.org/.

щественным образом влияет на показатель распространенности диабета, поддерживая тенденцию его увеличения [1358]. Обнаруживаемый тренд уменьшения количества лет без диабета, так называемое "омоложение" диабета, и увеличение длительности жизни с диабетом, вероятно, повлияют и на структуру последствий заболеваний и уровень коморбидности [1359]. Может увеличиться доля осложнений, ассоциированных заболеваний и состояний, которые характерны для более старшего возраста, таких как заболевания почек, хронические заболевания легких, инфекции, рак, когнитивные расстройства, депрессии и некоторые другие [1360-1362]. Сопутствующие заболевания могут приводить к патоморфозу и ухудшению прогноза основного заболевания, увеличивать вероятность полипрагмазии и нежелательных лекарственных взаимодействий, определять повышенный риск развития тяжелых симптомов коморбидной патологии [4].

Наиболее частые варианты коморбидности при сахарном диабете

СД и артериальная гипертония. АГ является основным ФР как ССЗ, так и микрососудистых осложнений. Более того, многочисленные исследования показали, что АГТ уменьшает случаи ССЗ, СН и микрососудистых осложнений [1363].

Наличие АГ повышает риск развития СД в течение последующих 5 лет в 2,5 раза [1364]. С другой стороны, распространённость АГ среди больных СД выше, чем в среднем в популяции — до 49% при СД1 и >60% при СД2. Сочетание АГ и СД повышает риск ССЗ в 4 раза [1363]. В то же время лечение АГ снижает риск возникновения микро- и макрососудистых осложнений СД: снижение САД на каждые 10 мм рт.ст. ассоциировано с 15% снижением смертности, связанной с СД, 11% снижение риска ИМ, 13% снижение микрососудистых осложнений (ретинопатии и нефропатии) [1363].

Молекулярные *механизмы, способствующие развитию АГ при СД*, включают неадекватную активацию РААС и симпатической нервной системы, дисфункцию митохондрий, чрезмерный окислительный стресс и системное воспаление [1363, 1364]. Недавние исследования раскрыли новые механизмы, лежащие в основе повышенной склонности к развитию АГ в сочетании с диабетом. К ним относятся повышенная активация эпителиальных натриевых каналов, изменения во экстрацеллюлярных везикул и их микроРНК, аномальная микрофлора кишечника и повышенная активность почечного натрий-глюкозного котранспортера [1364].

Особенности клинического течения и диагностики АГ. СД является ФР формирования маскированной АГ. У больных диабетом маскированная АГ сопровождается повышением общего ССР, повышением риска нефропатии, особенно в случаи наибольшего повышения АД в ночное время АД должно измеряться на каждом плановом визите в соответствие с общими правилами. Предпочтительно измерение АД на плече с использованием аускультативных или осциллометрических полуавтоматических сфигмоманометров.

На первом визите, у больных СД, а также у пожилых пациентов и в других клинических состояниях, при которых возможна ортостатическая гипотензия (снижение САД на ⩾20 мм рт.ст. или ДАД на ⩾10 мм рт.ст.), АД необходимо измерять через 1 и 3 мин пребывания в положении стоя. Ортостатическая гипотензия — маркер худшего прогноза в отношении смертности и сердечно-сосудистых событий. Пациентам с СД рекомендуется ежегодное проведение амбулаторного мониторирования АД при подозрении на наличие состояний, которые повышают заболеваемость и смертность, — при подозрении на гипертонию "белого халата", маскированную гипертонию, подозрение на наличие ночной гипертонии; а также по дополнительным показаниям, как и в общей популяции [1363]. Последующие этапы обследования пациентов с АГ и СД (исключение или идентификация формы вторичной АГ, оценка поражения органов мишеней) проводятся в соответствие с общими принципами.

Особенности лечения АГ у пациентов с СД. Сочетание СД и АГ заслуживает особого внимания, поскольку оба заболевания существенно увеличивают риск развития микро- и макрососудистых поражений, включая диабетическую нефропатию, инсульт, ИБС, ИМ, ХСН, атеросклероз периферических артерий, и способствуют увеличению сердечно-сосудистой смертности. При лечении пациентов АГ с СД необходимо контролировать все имеющиеся у пациента ФР, включая дислипидемию.

Для пациентов с СД и АД >120/80 мм рт.ст. рекомендуются немедикаментозные вмешательства [1365]. Изменение образа жизни включают снижение веса, диетический паттерн DASH, включая снижение потребления натрия и увеличение калия, умеренное потребление алкоголя и повышенную физическую активность. В актуальных рекомендациях ADA старт медикаментозной гипотензивной терапии обсуждается у пациентов с СД и с подтвержденным офисным АД ⩾130/80 мм рт.ст. [1365], что соответствует позиции международных рекомендаций. ВОЗ рекомендует начинать медикаментозную АГТ у пациентов без ССЗ, но с наличием СД при значениях САД на уровне 130-139 мм рт.ст.

Лицам с подтвержденным офисным АД ⩾160/100 мм рт.ст. в дополнение к изменению образа жизни следует незамедлительно начать прием двух препаратов или комбинации препаратов из одной таблетки, доказавших снижение сердечно-сосудистых событий у лиц с диабетом. Лечение гипертонии должно включать классы ЛП, которые, как было продемонстрировано, снижают сердечно-сосудистые события

у людей с диабетом. ИАПФ или БРА рекомендуются в качестве терапии первой линии при гипертонии у людей с диабетом и ИБС [1366]. Для достижения целевых показателей АД, как правило, требуется терапия несколькими ЛС. По соответствующим показаниям пациентам с АГ и СД рекомендуется начинать лечение с комбинации блокатора РААС с АК или тиазидным/тиазидоподобным диуретиком в связи с наилучшим влиянием этих комбинаций на частоту достижения целевого АД и снижение ССР, а также нефропротективным потенциалом блокаторов РААС [1365-1367].

Для больных СД и АГ целевые показатели АД должны быть индивидуальными, учитывающими ССР, потенциальные побочные эффекты АГП и предпочтения пациента. Целевое АД во время лечения составляет <130/80 мм рт.ст., если его можно безопасно достичь. Лечение не должно быть нацелено на снижение АД до <120/80 мм рт.ст., поскольку среднее достигнутое АД <120/80 мм рт.ст. связано с нежелательными явлениями [1365].

При планировании терапии АГ у пациентов с СД2 следует также обращать внимание на гипотензивные эффекты некоторых антидиабетических средств и метаболические эффекты гипотензивных препаратов [1368]. Так, петлевые, тиазидные диуретики дозозависимо могут повышать уровень глюкозы крови, антагонисты РААС могут напротив потенцировать эффекты гипогликемизирующих средства. ББ могут повышать риск тяжелой гипогликемии. В то же время селективные бета-1-адреноблокаторы имеют наименее выраженные метаболические эффекты. Большинство сахароснижающих препаратов (инсулин, препараты сульфонилмочевины, глиниды, метформин, иДПП-4 не обнаруживают значимого влияния на уровень АД. АрГПП-1, иНГЛТ-2 могут снижать уровень САД на 3-4 мм рт ст, ДАД — на 1-2 мм рт.ст. [1368].

СД и ишемическая болезнь сердца. СД является независимым ФР ССЗ. Наличие СД повышает риск развития ИБС в 2-4 раза, риск смерти вследствие ИБС — в 2,3 раза, риск нефатального ИМ — в 1,82 раза. При СД женский пол не является защитным фактором в отношении раннего начала ИБС в отличие от общей популяции. К возрасту старше 40 лет у 40-50% больных СД возникает, по меньшей мере одно ССЗ. Течение ИБС зависит от длительности СД. Смертность при развитии ОКС у больных СД выше в 2-3 раза [1357]. СД2 и предиабет часто встречаются у пациентов с ОКС и хроническими коронарными синдромами и ассоциированы с худшим прогнозом [1363].

Повышенный риск ИБС у пациентов с СД обусловлен множеством факторов: гипергликемия, дислипидемия, инсулинорезистентность приводят к дисфункции эндотелиальных (повышенный уровень эндотелина, VE-кадгерина, низкий уровень оксида азота) и гладкомышечных клеток, нарушению функции тромбоцитов и нарушениям коагуляции (патологические изменения фибриногена и ингибиторов активации плазминогена), системному воспалению (повышение уровня остеонектина, провоспалительных цитокинов), повышению уровня окислительного стресса [1368].

Особенности ИБС при СД: часто диффузное поражение коронарных артерий, высокая частота безболевых ("немых") форм ИБС и ИМ; высокий риск "внезапной смерти"; высокая частота развития постинфарктных осложнений: кардиогенного шока, застойной СН, нарушений сердечного ритма. Риск внезапной сердечной смерти при СД повышен в 2 раза в сравнении с общей популяцией [1368]. При наличии СД летальность от ИБС у мужчин 3 раза выше, у женщин в 2-5 раз выше по сравнению с лицами того же возраста и пола при отсутствии СД [1369].

Учитывая взаимосвязь СД и ИБС следует регулярно проводить оценку гликемического статуса у всех пациентов с ИБС [1363]. Особенности ведения пациентов с СД2 и ИБС подразумевает учет следующих фактов. Жесткий гликемический контроль на ранних стадиях СД может приводить к более благоприятному эффекту в отношении развития сердечно-сосудистых событий. Эмпаглифлозин, канаглифлозин и дапаглифлозин снижают риск развития ССС у пациентов с СД и ССЗ и у лиц с очень высоким/высоким ССР [1363]. Эмпаглифлозин снижает общую и сердечно-сосудистую смертность [1369]. Лираглутид, семаглутид или дулаглутид снижают риск развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД и ССЗ и у лиц с очень высоким/высоким ССР [1363, 1369].

У пациентов с СД и ССЗ показано проведение интенсивной вторичной профилактики, краеугольным камнем которой являются антитромбоцитарные препараты: у пациентов высокого ССР применение комбинации ривароксабана в низких дозах и аспирина (АСК) может обладать благоприятными эффектами в отношении ИБС. У пациентов, перенесших ИМ, может быть рекомендована комбинированная терапия аспирином (АСК) в сочетании с тикагрелором в сниженной дозе длительностью до 3 лет. В то же время подходы к антитромботической терапии при реваскуляризации не отличаются в зависимости от статуса СД [1363].

Установлено, что у пациентов с СД и многососудистым поражением коронарных артерий, подходящей для реваскуляризации анатомией сосудов и низким ожидаемым риском хирургической смертности эффективность КШ выше эффективности ЧКВ [1363].

СД и заболевания легких. СД — это системное заболевание, характеризующееся хроническим гипергликемическим состоянием, которое связано с воспалением и окислительным стрессом. Было

показано, что гипергликемия приводит к интерстициальному фиброзу, альвеолярно-капиллярной микроангиопатии; может быть зона как с рестриктивным, так и с обструктивным нарушением функции легких, включая уменьшение объема $ОФВ_1$, ФЖЕЛ, диффузионной способности легких [909, 1370-1372]. Также было показано, что гипергликемия вызывает перепроизводство слизи в дыхательных путях, способствуя повышенной заболеваемости и смертности при многих заболеваниях легких. Пациенты с диабетом могут быть подвержены повышенному риску нескольких респираторных заболеваний. Механизмы, с помощью которых СД влияет на функцию легких, еще не полностью определены.

СД и бронхиальная астма. В более ранних исследованиях сообщалось об обратной взаимосвязи между атопией и СД. СД1 был связан с более низкой частотой БА, что было обусловлено противовоспалительными свойствами инсулина. Более поздние исследования выявили высокий уровень БА в странах с высоким уровнем СД1.

СД2 вызывает гиперреактивность дыхательных путей у людей, при этом обнаруживается ассоциация между резистентностью к инсулину и повышенным риском симптомов обструкции. Риск развития астмы у пациентов с СД более чем в два раза выше, чем у людей без СД HR=2,2. В одном исследовании было показано, что симптомы астмы предшествовали диагнозу диабета на несколько лет, независимо от лечения ГКС. С другой стороны, неконтролируемый СД был связан с более высоким риском развития БА. СД у пациентов с БА может приводить к развитию более тяжелой формы БА с более высокой частотой обострений и большей необходимостью обращения за неотложной помощью, влияя на долгосрочную смертность [1373]. Основным факторами патогенеза этой связи является воспаление и провоспалительные цитокины. Изменения в гликировании коллагена в легочной паренхиме и альвеолярная микроангиопатия могут также способствовать легочной дисфункции. Однако патогенез еще предстоит полностью понять, и необходимы дополнительные исследования, чтобы установить прочную биологическую основу.

СД и хроническая обструктивная болезнь легких. Пациенты с ХОБЛ часто страдают от множества сопутствующих заболеваний, приводящих к неблагоприятным исходам для этих пациентов. СД наблюдается с большей частотой у пациентов с ХОБЛ, чем в общей популяции.

У пациентов с СД1 выявляются сниженная общая емкость легких, диффузионная способность легких по монооксиду углерода, эластическая отдача легких и объем легких в конце выдоха. Это нарушение физиологии легких обратно пропорционально коррелирует с уровнями HbA_{1c}. По некоторым наблюдениям у пациентов с СД1 наблюдались нормальные показатели спирометрии и плеврального давления, но более высокая динамическая эластичность во время гипоксии, что, возможно, указывает на поражение периферических дыхательных путей. Хотя пациенты с СД1 более восприимчивы к нарушению функции легких и структурным изменениям, приводящим к ХОБЛ, точные механизмы, лежащие в основе ассоциации между этими двумя заболеваниями, пока неизвестны [1374].

СД2 является ведущим сопутствующим заболеванием при ХОБЛ. По различным данным распространенность СД2 у пациентов с ХОБЛ составляет 10,1-23,0%, что выше, чем в общей популяции [1373, 1374]. СД был связан со снижением долгосрочной выживаемости у пациентов ХОБЛ с поправкой на возраст, пол и анамнез курения. Пациенты с ХОБЛ и СД2 подвергаются более высокому риску пневмонии, обострения ХОБЛ и потребности в искусственной вентиляции легких [1373]. Было обнаружено, что риск развития СД у пациентов с ХОБЛ выше при более тяжелых фенотипах (уровень 3-4 в соответствии с руководством Глобальной инициативы по ХОБЛ. Этот риск не зависел от ИМТ, курения и других сопутствующих факторов. Более того, было показано, что наличие диабета у пациентов с ХОБЛ связано с худшими исходами, такими как смертность и госпитализации [1373].

Гипотеза ассоциации СД и заболеваний легких была изучена в аспекте влияния гипогликемических препаратов. Гипогликемические препараты, по-видимому, играют роль, выходящую за рамки их вклада в контроль СД; они также действуют как модулятор гомеостаза глюкозы в дыхательных путях, приводя к обострению заболевания легких или его профилактике. С другой стороны, ингаляционные стероиды, применяемые для терапии ХОБЛ повышают риск впервые возникшего СД2 на 34%, увеличивают скорость прогрессирования СД [1374].

Наиболее распространенным пероральным противодиабетическим препаратом и наиболее изученным при заболеваниях легких является метформин, главным образом из-за его противодиабетических, антиоксидантных и противовоспалительных свойств [1373]. Было показано, что метформин у пациентов с СД2 и ХОБЛ улучшает показатели здоровья, уменьшает выраженность симптомов, снижает количество госпитализаций и смертность. Так же метформин снижает вероятность развития СД2 у пациентов с ХОБЛ. Также тиозолидиндионы по некоторым данным снижают риск обострений у пациентов с ХОБЛ [1373, 1374]. Инсулин предположительно влияние на респираторную систему, поддерживая воспаление, усугубляя заболевание и легких и играя роль в повышении риска рака легких [1373]. Эффекты АрГПП-1, иНГЛТ-2, ингибиторов ДПП-4 по-прежнему мало изучены, их роль

в развитии легочной патологии еще предстоит изучить [1373].

В целом, было показано, что провоспалительные, пролиферативные и окислительные свойства гипергликемии играют важную роль в воздействии на легочную сосудистую сеть, дыхательные пути и легочную паренхиму. Накапливающиеся данные свидетельствуют о том, что СД и широко используемые гипогликемические препараты могут влиять на патогенез, развитие и прогрессирование ряда заболеваний легких, а также на их прогноз и клинический исход, предполагая, что диабет следует рассматривать как важный фактор при клиническом подходе к пациентам с заболеваниями легких. Таким образом, учитывая растущее бремя ХОБЛ и СД во всем мире, представляет интерес выявление общих модифицируемых ФР, вариантов вмешательства и новых терапевтических возможностей для пациентов с указанными заболеваниями.

СД и неалкогольная жировая болезнь печени. НАЖБП в настоящее время представляет собой самое частое хроническое заболевание печени в развитом мире и поражает от 25 до 30% взрослых жителей развитых стран, например США и России. Общая распространенность НАЖБП в мире составляет 25,24%. В России согласно мультицентровому исследованию DIREG2 у пациентов амбулаторного профиля распространенность НАЖБП составила 37,3% [1166]. Среди больных СД2 НАЖБП выявляется у 50-75% пациентов. Пациенты с СД2 входят в группу высокого риска НАЖБП [1166]. Недавние данные показывают, что СД2 является независимым ФР развития НАЖБП, женщины с гестационным СД в анамнезе имеют более высокий риск развития НАЖБП, и наоборот, разрешение стеатоза печени может предотвратить развитие СД2 [1375].

Пациенты с СД2 не только часто страдают НАЖБП, но и имеют более высокий риск развития неалкогольного стеатогепатита, что позволяет предположить наличие двунаправленного взаимодействия ФР между НАЖБП и СД2 [1376].

НАЖБП и СД2 имеют несколько общих кардиометаболических ФР, а также провоспалительные и профибротические пути [1376]. Связь между СД2 и НАЖБП может быть описана спектром метаболических изменений, представленных инсулинорезистентностью, нарушением липидного профиля печени и нарушенным метаболизмом триглицеридов, которые приводят к накоплению жира, иммунным реакциям и/или последующей гиперинсулинемии, определяемой дисфункцией β-клеток при СД [1375].

Несмотря на сопряженность НАЖБП и СД2, вопрос о последовательности их развития остается открытым. На основании рассмотренных в обзоре метаболической и алиментарной теорий можно сделать вывод о том, что пути и этапность развития СД2 и НАЖБП могут быть различны, преобладая в зависимости от клинического фенотипа пациента [1377]. С учетом этих данных рекомендуется определение показателей углеводного обмена (глюкоза крови натощак, инсулин крови натощак, ПГТТ по показаниям, индекс инсулинорезистентности) пациентам с НАЖБП с целью оценки риска сочетанных метаболических нарушений [1166].

В настоящее время наиболее эффективным способом улучшения состояния при НАЖБП является снижение МТ.

Рекомендовано назначение тиазолидиндионов (пиоглитазон в дозе 30-45 мг/день) пациентам с НАЖБП и нарушениями углеводного обмена с целью уменьшения стеатоза печени, воспаления и фиброза [1166]. Рекомендовано добавление урсодезоксихолевой кислоты в схемы гипогликемической терапии пациентам с НАЖБП и гипергликемией с целью дополнительного влияния на гомеостаз глюкозы [1166].

В связи с тем, что лечение метформином не уменьшает содержание жира или экспрессию воспалительных маркеров при НАЖБП, метформин не рекомендован для лечения НАЖБП, хотя его применение ассоциировано со снижением числа выявлений гепатоцеллюлярного рака и внепеченочных злокачественных опухолей [1166].

Согласно недавно опубликованному систематическому обзору АрГПП-1 и иНГЛТ-2 снижали уровень стеатогепатоза и стеатогепатита у пациентов с НАЖБП, тогда как терапия иДПП-4 не была эффективной для пациентов со стеатогепатозом [1378]. Рекомендовано применение иНГЛТ-2 пациентам с НАЖБП и СД2 с целью снижения МТ, уровня гликемии и сывороточных трансаминаз.

Данные клинических испытаний свидетельствуют о том, что аналоги GLP-1 могут стать средством, модифицирующим заболевание при НАЖБП [1375]. Рекомендовано применение АрГПП-1 у пациентов с НАЖБП и нарушениями углеводного обмена с целью снижения МТ, уменьшения инсулинорезистентности и нормализации уровня сывороточных трансаминаз за счет уменьшения выраженности воспаления [1166, 1378].

Эректильная дисфункция и гипогонадизм при СД. Гипогонадизм у мужчин — это клинический и биохимический синдром, связанный с низким уровнем тестостерона, а также нечувствительностью рецепторного аппарата к андрогенам. Установлено, что уровни тестостерона у пациентов с СД2 ниже таковых у здоровых мужчин в среднем на 2,5 нмоль/л, а распространенность гипогонадизма при СД выше, чем в общей популяции, и при СД2 может превышать 50% [1357].

Концентрации тестостерона обратно пропорционально связаны с ИМТ и резистентностью к ин-

сулину. У трети молодых мужчин с ожирением (14-35 лет) также наблюдается субнормальная концентрация свободного тестостерона [1379].

Патофизиология этого гормонального дисбаланса может быть связана с несколькими факторами, включая контроль гликемии, сопутствующее апноэ во сне, резистентность к инсулину, основная роль определяется степенью центрального или висцерального ожирения и последующим воспалительным состоянием [1380]. Гипогонадизм встречается относительно редко при СД1, если только пациенты не страдают ожирением. Следовательно, гипогонадизм не является полностью следствием диабета или гипергликемии как таковой. Таким образом, ввиду обратной зависимости между ИМТ и концентрациями тестостерона как при СД1 и СД2, гипогонадизм, вероятно, прежде всего связан с резистентностью к инсулину [1379].

Рекомендуется в амбулаторной практике ежегодно определять уровни тестостерона у всех мужчин с ожирением и СД2 вне зависимости от наличия симптомов, ассоциированных с дефицитом тестостерона, с целью выявления гипогонадизма в условиях планового амбулаторного обследования. Необходимым и достаточным показанием к лечению является наличие гипогонадизма. Терапия препаратами тестостерона у мужчин с гипогонадизмом может повышать чувствительность к инсулину. Влияние тестостерон-заместительной терапии на углеводный обмен становится очевидным спустя 3-12 мес. Установлен благоприятный эффект препаратов тестостерона в отношении либидо, эрекции и эякуляции, а также в улучшении ответа на терапию ингибиторами фосфодиэстеразы 5 типа, часто используемыми при лечении эректильной дисфункции на фоне СД [1357].

Современные знания о воздействии новых противодиабетических препаратов на гипоталамо-гипофизарно-гонадную систему демонстрируют их потенциальное применение в будущем в дополнение к контролю уровня глюкозы у пациентов мужского пола с метаболическими расстройствами [1380]. АрГПП-1, по-видимому, наиболее эффективны в снижении веса, уменьшении воспаления и модуляции функции яичек, что подтверждает их благоприятное применение у мужчин, страдающих дисметаболическими расстройствами и гипогонадизмом. В отношении иДПП4 и иНГЛТ-2 все еще имеются неясные и скудные данные о потенциальном влиянии на гипоталамус-гипофизарно-гонадную ось. Однако предполагается, что эти препараты, по крайней мере, косвенно влияют на функцию гонад, уменьшая глюкотоксичность и воспаление. Кроме того, возможно, что этот эффект может быть достигнут с помощью иНГЛТ-2 за счет снижения МТ [1380].

В нескольких перекрестных исследованиях до 40% мужчин с СД2 демонстрируют низкий уровень тестостерона, при этом более 90% имеют эректильную дисфункцию. Мужчины с СД подвергаются значительно более высокому риску развития эректильной дисфункции, чем мужчины без СД. Сообщалось о 19,4%, 15,4%, 10,4% и 21,6% распространенности легкой, умеренно выраженной и тяжелой эректильной дисфункции у мужчин с СД соответственно. Тяжесть эректильной дисфункции в значительной степени зависит от типа и продолжительности СД, типа лечения и сопутствующих заболеваний. В частности, в большой популяции мужчин с СД выявлена распространенность эректильной дисфункции 26% и 37% среди пациентов с СД1 и СД2, соответственно. По другим данным общая распространенность эректильной дисфункции у пациентов с СД может составлять 52,5%, с показателями распространенности 37,5% и 66,3% у пациентов с СД1 и СД2, соответственно. У пациентов с СД распространенность эректильной дисфункции была примерно в 3,5 раза выше, чем у пациентов без СД [1381].

Множество ФР между эректильной дисфункцией и СД являются общими. Гипергликемия связана с повышенным окислительным стрессом и гиперпродукцией активных форм кислорода, при СД происходит каскад событий: снижение NO, увеличение протромботических факторов, таких как тканевой фактор и ингибитор активатора плазминогена-1, увеличение эндотелина-1 с последующим тромбозом и вазоконстрикцией, а также увеличение ядерного фактора kappaB и активационного белка 1 с последующим воспалением, кульминацией которого является эректильная дисфункция [1381].

Последние данные наблюдений в реальном мире показали, что пациенты с эректильной дисфункции имеют более высокую распространенность ССЗ и СД, чем пациенты без эректильной дисфункции, в каждой возрастной группе, начиная с 30-летнего возраста, достигая максимума в возрасте 60-69 лет и сохраняясь на протяжении всей жизни. Более того, эректильная дисфункция может предшествовать развитию ИБС на 2-5 лет [1381].

Эректильная дисфункция и СД имеют общие ФР и связаны такими заболеваниями как гипертония, дислипидемия, ожирение, МС, а также сопутствующей патологией, которая включает гипогонадизм, урологические заболевания, ОАС и депрессию.

Метформин и некоторые новые противодиабетические препараты (эмпаглифлозин, лираглютид), по-видимому, играют защитную роль в патогенезе эректильной дисфункции. Фактические данные показывают, что селективные ингибиторы специфической фосфодиэстеразы 5-го типа можно считать безопасными и полезными средствами при ССЗ, связанных с СД2 [1381].

СД и онкологические заболевания. Рак является одним из основных заболеваний, снижающим продолжительность жизни во всем мире. Ожидается, что глобальное бремя рака будет быстро расти из-за старения населения [1382]. Глобальная распространенность диабета и НТГ у взрослых увеличивается за последние десятилетия. Эта тенденция сопровождается увеличением частоты некоторых видов рака, что приводит к гипотезе о возможной прямой взаимосвязи между СД и раком [1383]. В целом, от 8% до 18% людей, страдающих раком, также страдают диабетом [1384].

Было предложено, чтобы ряд факторов способствовал повышенному риску развития рака и смертности на фоне ожирения и СД2. К ним относятся гипергликемия, резистентность к инсулину, гиперинсулинемия, повышенные уровни ИРФ-1, дислипидемия, воспалительные цитокины, повышенный уровень лептина и пониженный уровень адипонектина [1385]. Общие ФР и биологические механизмы связывают СД и рак:

— общие механизмы: возраст, ожирение, курение, НФА;

— биологические механизмы: гипергликемия, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность, повышение биологической активности ИРФ-1, окислительный стресс, хроническое воспаление, изменение кишечной микробиоты, нарушение регуляции половых гормонов, генетическая предрасположенность [1384].

Заболеваемость раком, по-видимому, повышена как при СД1, так и при СД2 [1384]. Было показано, что при СД2 обнаруживается увеличение частоты рака поджелудочной железы в два-три раза, увеличение риска рака гепатобилиарной системы в два раза, увеличение риска рака молочной железы на 20%, увеличение риска рака эндометрия в два раза и увеличение заболеваемости на 50% колоректальным раком [1386].

Следует отметить, что заболеваемость раком предстательной железы, как было установлено, стабильно ниже среди мужчин с диабетом. СД1, вероятно, связан с незначительным общим повышением заболеваемости раком среди всего населения и увеличением заболеваемости только среди женщин на 7%. Заболеваемость раком была увеличена при раке желудка, печени, поджелудочной железы, эндометрия и почек и была снижена при раке предстательной железы. Эти виды рака в основном выявлялись в течение первого года после постановки диагноза СД1, что свидетельствует о предвзятости в выявлении у лиц с впервые диагностированным СД1 и о том, что длительная гипергликемия или введение инсулина не способствовали повышению риска развития рака [1386].

СД может представлять собой независимый ФР более высокой смертности, связанной с раком, особенно при раке толстой кишки, поджелудочной железы и молочной железы у женщин и при раке печени и кишечника у мужчин [1385]. Однако, поскольку СД ассоциирован с более высокой смертностью, чем у населения в целом, не до конца понятно, зависит ли более высокая смертность пациентов с диабетом, ассоциированным с раком, от этого фактора. Хотя взаимосвязь между диабетом и смертностью, связанной с раком, противоречива, появляются новые доказательства того, что СД2 ассоциирован с повышенным риском смерти от рака. Было продемонстрировано, что пациенты с СД2 имеют избыточную смертность от ряда видов рака, включая увеличение смертности от рака поджелудочной железы на 30-40%, печени в 2,5 раза, эндометрия на 30%, молочной железы на 15-30% и колоректального рака на 20-50% [1386].

Кроме того, в течение последних нескольких лет обсуждались эпидемиологические данные о связи некоторых противодиабетических препаратов с риском развития рака [1385, 1386]. В ряде исследований изучалось, как лекарства, используемые для лечения диабета, могут увеличивать или уменьшать риск развития рака и/или смертности. Для большинства сахароснижающих препаратов данные либо противоречивы (влияния глитазонов на риск рака мочевого пузыря, влияние препаратов сульфонилмочевины на общий риск рака) либо свидетельствуют об отсутствие значимого эффекта. Но необходимы дальнейшие исследования особенно новых классов сахароснижающих препаратов (инкретины, глифлозины). В то же время показано, что метформин снижает риск рака поджелудочной железы, легких, молочной железы, гепатоцеллюлярной карциномы и колоректального рака. Кроме того, метформин снижает смертность, ассоциированную с раком и общую смертность у пациентов с раком предстательной железы, колоректальным раком и раком шейки матки.

Связь СД с конкретными видами рака предполагает необходимость улучшения контроля (профилактики, выявления и ведения) растущей эпидемии СД с целью снижения смертности от рака. Эти результаты указывают на потенциальную необходимость соответствующего скрининга на рак среди лиц с СД. Однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, может ли более строгое лечение инсулинорезистентности и гипергликемии у пациентов с раком улучшить их реакцию на онкологическое лечение и общую выживаемость.

СД и хроническая сердечная недостаточность. СД и СН часто сосуществуют, что оказывает значительное влияние на выбор их лечения и прогноз. Распространенность СД выше у пациентов, госпитализированных с СН, по некоторым сообщениям, >40%. У пациентов с СД распространенность СН составляет от 9% до 22%, что в 4 раза

выше, чем в общей популяции, в то же время ее распространенность еще выше у пациентов с СД в возрасте ⩾60 лет. Обсервационные исследования последовательно демонстрируют увеличение риска СН в 2-4 раза у лиц с СД по сравнению с лицами без СД [1369].

Пациенты с СД2 и СН как с сохранной, так и со сниженной ФВ имеют более высокий функциональный класс СН по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) по сравнению с больными без диабета даже при одинаковой ФВ. Взаимосвязь между СД и СН двунаправленная: прогноз у пациентов с СН хуже, если у них есть СД, а пациенты с СД подвержены большему риску развития СН. Не только наличие СД, но и качество контроля гликемии ассоциировано с риском развития СН. При увеличении HbA_{1c} на 1% риск развития СН повышается на 8% [1387].

Эпидемиологические и клинические данные за последние 2 десятилетия привели к признанию того, что, помимо ИМ и других сердечно-сосудистых событий, связанных с атеросклерозом, СН является основным фактором ССЗ и смертности у пациентов с СД. У пациентов с СН и СД прогноз хуже, чем у пациентов без СД [1388, 1389]. Распространенность СД у больных ХСН выше, чем у людей без нее. СД2 является независимым ФР развития СН.

Патогенез СН при СД включает "кардиотоксическую тетраду": ИБС, АГ, диабетическую кардиомиопатию и увеличение объема внеклеточной жидкости [1387]. Длительная гипергликемия, гиперинсулинемия и резистентность к инсулину могут вызывать изменения в сосудистом гомеостазе со снижением уровня NO и повышением уровня активных форм кислорода, которые активируют провоспалительные пути, приводящие к прогрессированию атеротромбоза и дисфункции миокарда [1388, 1389]. Чаще всего причинами развития СН у больных СД являются ИБС и АГ [1387].

Пациенты с СД без симптомов СН часто имеют субклинические нарушения структуры и функции сердца, соответствующие СН В стадии. Эти изменения включают систолическую дисфункцию ЛЖ; связанное с СД увеличение массы ЛЖ, относительное утолщение стенки и увеличение объема левого предсердия, диастолическую дисфункцию, увеличение объема внеклеточной жидкости. Наличие каждой из этих аномалий связано с повышенным риском симптоматической СН и смерти [1369].

Особенности лечения пациентов с СД и СН. Классификация, диагностика и лечение СН остаются одинаковыми для пациентов с СД и без СД [509]. Лечение СН у больных СД проводиться в соответствии с актуальными КР. В клинических исследованиях было показано, что все виды лечения СН были одинаково эффективны вне зависимости от наличия у пациента СД. Тем не менее, некоторые препараты, используемые в лечении СН, проявляют метаболический эффект, который следует учитывать при лечении пациентов с СД [1387].

ИАПФ и БРА могут снижать риск впервые возникшего СД у пациентов с СНсФВ. Эпреленон обладает более благоприятным влиянием на гликемический профиль, чем спиронолактон [1363, 1369].

В частности, ББ могут маскировать адренергические проявления гипогликемии, препятствуя развитию тахикардии и тремора, а также увеличить время выхода из гипогликемического состояния, блокируя β_2-адренорецепторы, которые частично контролируют образование глюкозы в печени [1387]. В целом, было показано, что 3 ББ, рекомендованные FDA для применения при СНсФВ (карведилол, метопролола сукцинат, бисопролол), существенно снижают заболеваемость и смертность у лиц с СД [1369] Подводя итоги, следует подчеркнуть, что польза от применения ББ у больных СД значительно перевешивает риски, связанные с гипогликемией, незначительным повышением уровней HbA_{1c} и липидов плазмы [1387].

Диуретики обычно используются для уменьшения симптомов задержки жидкости у пациентов с СН. РКИ, оценивающих их эффективность у пациентов с СН и СД, на данный момент нет. Теоретически тиазидные диуретики могут приводить к усилению инсулинорезистентности и последующему ухудшению контроля гликемии [1363, 1387].

Некоторые средства для лечения СД2 могут влиять на риск и течение СН. Две группы сахароснижающих препаратов – тиазолидиндионы и иДПП-4 (саксаглиптин), — могут увеличивать риск СН. Долгое время существует опасение, что инсулин, приводя к задержке натрия и жидкости и увеличению МТ, может увеличивать риск развития СН [1363, 1369, 1387].

В крупных наблюдательных исследованиях было продемонстрировано, что лечение препаратами инсулина ассоциировано с более высокой смертностью, чем терапия метформином [1363, 1369]. Похожие опасения существуют и в отношении препаратов сульфонилмочевины, которые, будучи секретагогами инсулина, также ассоциированы с более высокой смертностью по сравнению с метформином. На сегодняшний день данные о влиянии инсулина и препаратов сульфонилмочевины на СН по-прежнему противоречивы и ограничены [1387].

На основании результатов крупных наблюдательных исследований считается, что метформин эффективен и безопасен у пациентов с СД и СН. Более того, в нескольких ретроспективных исследованиях было показано, что метформин может даже снижать риск развития СН и смерти у больных СД [1363, 1387]. Целесообразно применять метфор-

мин у пациентов с СД, находящихся в группе риска развития СН или с установленной СН. Прием метформина следует прекратить пациентам с острыми состояниями, связанными с лактоацидозом, такими как кардиогенный или распределительный шок [1363, 1369].

В исследовании SHIFT ивабрадин значительно снижал первичную конечную точку сердечно-сосудистой смерти или госпитализации с СН у пациентов с СД и без него. Также наблюдалось значительное снижение госпитализации с СН в обеих группах [1369].

Важным открытием последних лет в эндокринологии и кардиологии стало внедрение в клиническую практику новой группы сахароснижающих препаратов – иНГЛТ-2, назначение которых приводит к снижению числа госпитализаций по поводу СН у пациентов с ССЗ или высоким риском их развития [1387].

СД и хронические болезни почек. Распространенность ХБП сопоставима с такими социально значимыми заболеваниями, как гипертоническая болезнь и СД, а также с ожирением и МС. Признаки повреждения почек и/или снижение СКФ выявляют, как минимум, у каждого десятого представителя общей популяции. СД относится к основным модифицируемым ФР ХБП [1390]. ХБП, обусловленная диабетом (диабетическая болезнь почек) у взрослых встречается у 20-40% людей с диабетом [1366]. Диабетическая болезнь почек обычно развивается после 10-летней продолжительности диабета при СД1 (наиболее распространенное проявление через 5-15 лет после постановки диагноза СД1), но может присутствовать при постановке диагноза СД2 [1366, 1391].

ХБП ассоциирована с высокой частотой ССЗ, и пациенты с ХБП должны быть отнесены в группу самого высокого риска. Скрининг патологии почек при СД включает оценку уровня креатинина сыворотки крови для расчета СКФ и анализ мочи для оценки экскреции альбумина [1357, 1363]. Оптимизация контроля гликемии и АД может замедлить развитие снижения почечной функции [1363]. В крупных РКИ было показано, что интенсивное снижение уровня глюкозы в крови с целью достижения уровня, близкого к нормогликемии, задерживает начало и прогрессирование альбуминурии и снижает расчетную СКФ у людей с СД1 и СД2 [1366].

При назначении АГТ предпочтительными препаратами для пациентов с альбуминурией являются иАПФ и БРА. Ингибирование РААС остается основой ведения пациентов с диабетической болезнью почек с альбуминурией и для лечения гипертонии у лиц с диабетом. Для снижения смертности от ССЗ и замедления прогрессирования ХБП среди всех пациентов с СД рекомендуется поддерживать уровень АД <130/80 мм рт.ст. Пациентам следует рассмотреть более низкие целевые показатели АД (например, <130/80 мм рт.ст.) на основе индивидуальных преимуществ и рисков. Пациенты с ХБП подвергаются повышенному риску прогрессирования ХБП (особенно с альбуминурией) и ССЗ; поэтому в некоторых случаях могут подходить более низкие целевые показатели АД, особенно у лиц с сильно повышенной альбуминурией (⩾300 мг/г креатинина) [1366].

Снижение уровня альбуминурии на фоне лечения ассоциировано с нефропротективными эффектами. Некоторые препараты, снижающие уровень глюкозы, также оказывают прямое воздействие на почки, то есть не опосредуются гликемией. Данные последних исследований свидетельствуют, что иНГЛТ2 и АрГПП-1 могут способствовать нефропротекции [1363, 1366].

Единственными проверенными мероприятиями первичной профилактики ХБП у пациентов с СД являются контроль уровня глюкозы в крови и АД. Нет никаких доказательств того, что ингибиторы РААС или какие-либо другие вмешательства предотвращают развитие диабетической болезни почек. ADA не рекомендует рутинное применение этих препаратов исключительно с целью профилактики развития диабетической болезни почек [1366].

Таким образом, СД2 — высоко распространенное заболевание во всем мире, за последние 20 лет его прирост составил 50%. Особую тревогу вызывает омоложение СД. Продолжительность заболевания имеет прямую корреляцию с развитием других соматических заболеваний. Коморбидность соматических заболеваний влияет на ускоренное развитие макро и микрососудистых осложнений, что значительно ухудшает качество и продолжительность жизни пациентов.

Своевременный скрининг и самоконтроль больных диабетом являются важным звеном первичной и вторичной профилактики ХНИЗ. Согласно международным и национальным рекомендациям, только комплексные меры, включая изменение образа жизни, контроль уровня сахара и других важных ФР, фармакотерапия по принципу полипрагмазии, а также применение высокотехнологических методов помощи при показаниях могут снизить вероятность развития осложнений и летальных исходов.

ГЛАВА 5
Коморбидность при метаболических заболеваниях скелета

Увеличение частоты ХНИЗ и их коморбидность связана с неуклонным старением населения. На сегодняшний день подходы к диагностике, наблюдению, лечению и профилактике коморбидных состояний не регламентируются нормативными документами. Предлагаемые рекомендации основаны на отечественном и зарубежном клиническом опыте.

5.1. Остеопороз и коморбидность

Остеопороз является распространенным возраст-зависимым метаболическим заболеванием скелета и нередко сочетается с такими ХНИЗ, как ССЗ, обусловленные атеросклерозом, ХОБЛ, ХБП, ОА, подагра, НАЖБП.

Социальная значимость остеопороза определяется его последствиями — нетравматическими переломами позвоночника и трубчатых костей, в первую очередь, шейки бедра [1392]. Очевидно, что увеличение доли пожилых людей существенно повлияет на количество переломов шейки бедра во всем мире в ближайшие десятилетия. По некоторым расчетным данным предполагается рост ежегодного числа переломов шейки бедра на 240% у женщин и на 310% у мужчин (с 1,66 млн в 1990 г. до 6,26 млн в 2050 г.)[129]. Известно, что у женщин остеопороз и переломы выявляются чаще, чем у мужчин. Распространенность перелома шейки бедра в России имеет свои особенности: у мужчин инцидентность переломов шейки бедра начинает значимо возрастать с 80-84 лет, однако в возрасте 50-54 лет в 2-3 раза превышает таковую у женщин [1393].

Остеопороз и ССЗ, обусловленные атеросклерозом. Из ХНИЗ остеопороз наиболее часто сочетается с ССЗ, обусловленными атеросклерозом, которые повсеместно широко распространены и являются ведущей причиной инвалидности и смертности в индустриально развитых странах [1394]. Помимо широкой распространенности и ассоциации с возрастом остеопороз и атеросклероз связывают бессимптомное по началу течение, общие ФР, высокий риск осложнений (риск переломов у женщин старше 50 лет составляет 40%, что сопоставимо с риском ССЗ, обусловленных атеросклерозом) и преждевременной смерти, а также общие звенья патогенеза.

Впервые ассоциация между снижением МПК h I и переломами с одной стороны, и развитием кальцификации аорты и увеличении смертности от ССЗ, с другой стороны, была случайно обнаружена в крупных эпидемиологических проспективных исследованиях [1395, 1396]. Кроме этого, в проспективном 20-летнем исследовании близнецов (>30 000 участников) наличие ИБС и цереброваскулярных заболеваний в 2,3 и 5 раз, соответственно, повышало риск развития любых переломов. Также было отмечено повышение риска перелома бедра в 4,42 раза у женщин (HR: 4,42 (95% ДИ, 3,49-5,61)] и в 6,6 раз — у мужчин (HR: 6,65 (95% ДИ, 4,82-9,19)], имеющих ССЗ [1397], что наводило на мысль о наличии общих генов, которые могут быть вовлечены в патогенез как остеопороза, так и атеросклероза.

Согласно результатам клинических исследований частота остеопороза при ИБС и других атеросклеротических сосудистых заболеваниях высока и варьирует от 60 до 76% [1398, 1399]. Также было показано, что женщины в постменопаузе, имеющие остеопороз, подвержены повышенному ССР, который пропорционален тяжести остеопороза на момент постановки диагноза. Риск ССО у женщин с остеопорозом в 3,9 раза (95% ДИ [2,0-7,7], p<0,001) выше по сравнению с женщинами, имеющими нормальную костную массу [1400].

Увеличение ССР у лиц с низкой МПК подтверждено в крупном метаанализе, что явилось поводом для рекомендаций учитывать состояние сердечно-сосудистой системы у лиц с остеопорозом и переломами [1401]. К общим ФР ССЗ, обусловленных атеросклерозом и остеопороза относят возраст, гипоэстрогению, курение, злоупотребление алкоголем, низкую физическую активность, СД, дислипидемию и др. В экспериментальных, эпидемиологических и клинических исследованиях представлены доказательства связи и возможных общих механизмов развития остеопороза и ССЗ, обусловленных атеросклерозом [1402, 1403].

Для оценки ассоциации между остеопорозом и ССЗ, обусловленных атеросклерозом, чаще всего используют суррогатные маркеры этих заболеваний — сосудистую кальцификацию или параметры сосудистой жесткости и низкую МПК. Различные факторы, влияющие на костный метаболизм, вовлечены в механизмы сосудистых заболеваний. В сосудистой стенке и костной ткани происходят связанные метаболические процессы, регулируемые общими факторами, которые, с одной стороны, приводят к остеопеническому синдрому, а с другой, к атеросклеротическому поражению и кальцификации сосудистой стенки. К таким общим белкам относятся: лиганд активатора рецепто-

[129] United Nations World Population Prospects: The 2015 Revision. United Nations Economic and Social Affairs 2015. https://www.un.org/en/development/desa/publications/world-population-prospects-2015-revision.html.

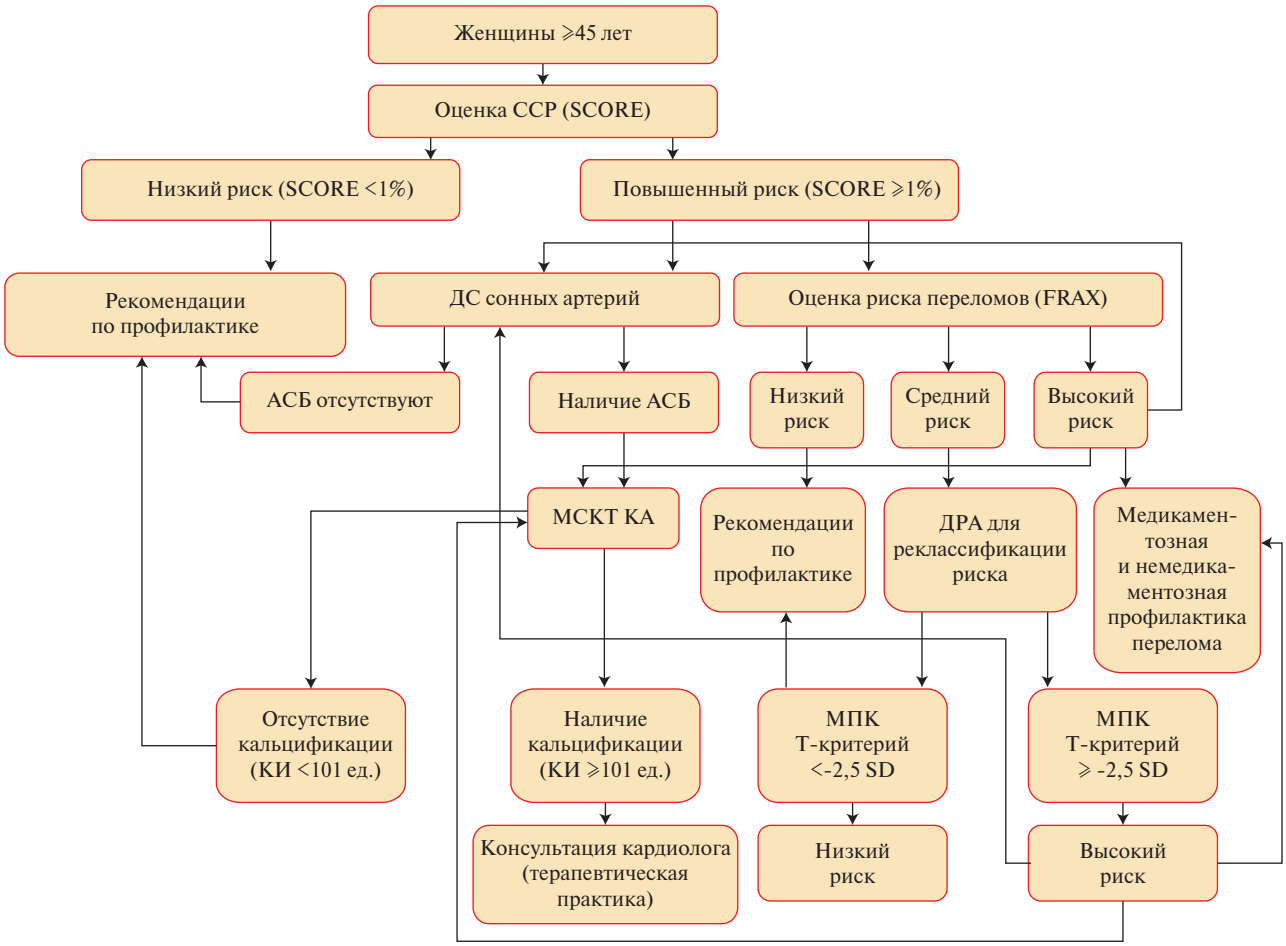


Рис. 14 Алгоритм перекрестной диагностики сочетанных доклинических проявлений атеросклероза и остеопороза.
Примечание: АСБ — атеросклеротическая бляшка, ДРА — двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, ДС — дуплексное сканирование, КА — коронарные артерии, КИ — кальциевый индекс, МПК — минеральная плотность кости, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ССР — сердечно-сосудистый риск.

ра ядерного фактора каппа B (RANKL), остеопротегерин, остеокальцин, остеопонтин, некоторые цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6), ФНО-α, остеонектин, эстрогены, паратгормон, витамин К, витамин Д, матриксный Gla-протеин и катепсин К [1404-1406].

Модифицируемые ФР атеросклероза и остеопороза во многом сходны, а общие черты патогенеза этих заболеваний позволяют предполагать наличие единого генетического контроля механизмов их развития. Классический возраст-зависимый первичный остеопороз является мультифакториальным, гетерогенным заболеванием и генетическая архитектура его сложна, с вкладом множества генетических локусов и взаимодействием с различными факторами окружающей среды [1407]. В исследованиях генов-кандидатов и с помощью полногеномного поиска ассоциаций (Genome-Wide Association Study (GWAS)) выделены общие генные локусы, ассоциированные как с остеопорозом, так и атеросклерозом. В контексте сочетанной патологии обсуждаются полиморфизмы следующих генов: ИЛ-6 (*IL6*), рецептора витамина Д (*VDR*), остеопротегерин (*OPG*), WNT-сигнального пути (*WNT16*), рецептора ЛНП (*LRP6*), аполипопротеина Е (*APOE*), коллагена 1 типа (*COL1A*), кальций-чувствительного рецептора (*CASR*) и рецепторов, вовлеченных в гомеостаз кальция, ароматазы (*CYP19A1*), трансмембранного белка Клото (*klotho*) [1407].

Последние разработки в области генетических исследований с проведением полногеномных ассоциативных исследований способствовали более широкому использованию шкал генетического риска в качестве прогностического показателя риска, тесно связанного с будущими сердечно-сосудистыми событиями и переломами.

Особенности диагностики при коморбидности остеопороза и ССЗ, обусловленных атеросклерозом. В последние годы ведется активный поиск биологических маркеров, которые бы позволили идентифицировать процессы атеросклероза и резорбции костной ткани на ранних стадиях их возникновения, и стратифицировать группы высокого риска осложнений. С учетом бессимптомного начала ате-

росклероза и остеопороза и, зачастую позднюю, диагностику заболеваний на этапе развития осложнений, основное внимание должно уделяться оценке риска и *диагностике доклинических проявлений заболеваний:* наличию атеросклеротических бляшек в сонных артериях, сосудистой жесткости, кальцификации коронарных артерий или аорты и изменениям костной массы.

На основе клинических наблюдений разработан *алгоритм перекрестной диагностики* сочетанных доклинических проявлений атеросклероза и остеопороза, который рекомендован к использованию в практическом здравоохранении для раннего выявления коморбидных заболеваний, оптимизации тактики ведения пациентов и рационального использования неинвазивных инструментальных ресурсов (рисунок 14) [1408].

В соответствие с предложенным алгоритмом женщинам с 45 лет в перименопаузе целесообразно проводить определение суммарного ССР (SCORE) и при его повышении ⩾1% выполнять УЗИ сонных артерий.

При выявлении атеросклеротических бляшек в сонных артериях рекомендована МСКТ коронарных артерий с определением кальциевого индекса Агатстона для реклассификации ССР и при подтверждении высокого риска — консультация кардиолога для определения дальнейшей тактики.

При наличии повышенного суммарного ССР (SCORE ⩾1%), наряду с УЗИ сонных артерий, необходимо проводить оценку риска переломов (FRAX). При выявлении высокого риска основных остеопорозных переломов начинать медикаментозную и немедикаментозную их профилактику.

При наличии среднего (неопределенного) риска переломов рекомендована ДРА для диагностики остеопороза и реклассификации риска переломов.

Высокий риск основных остеопорозных переломов является поводом для проведения дуплексного сканирования сонных артерий и МСКТ коронарных артерий с определением кальциевого индекса Агатстона.

Согласно порядку проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации отдельных групп взрослого населения (Приказ Минздрава России от 27.04.2021 N 404Н) скрининг высокого ССР и ССЗ проводится у лиц старше 40 лет ежегодно, в то время как скрининг высокого риска остеопороза в рамках диспансеризации в полном объеме не проводится и лишь предусмотрены 2 вопроса о наличии ранее перенесенных переломов и снижении роста на 4 см в течение жизни или на 2 см в течение последнего года. Знания о коморбидности атеросклероза и остеопороза могут навести на мысль о необходимости обследования пациента на наличие остеопороза и использование в рамках диспансеризации алгоритма перекрестной диагностики сочетанных доклинических проявлений атеросклероза и остеопороза может способствовать раннему выявлению коморбидных заболеваний, оптимизации тактики ведения пациентов и рациональному использованию неинвазивных инструментальных ресурсов.

Диагностика остеопороза у пациентов с ССЗ, ассоциированных с атеросклерозом, проводится в соответствии с КР по остеопорозу[130]. Диагноз остеопороза выставляется на основании следующих признаков, каждый из которых является поводом для назначения антиостеопорозной терапии:

— низкоэнергетические переломы, произошедшие на фоне заболевания, приема ГКС или в возрасте после 40 лет;

— высокий 10-летний риск переломов (FRAX) у женщин после 40 лет в постменопаузе и мужчин старше 50 лет;

— низкая МПК, измеренная с помощью ДРА.

При осмотре пациента обращать внимание на снижение роста на 4 см в течение жизни и на 2 см в течение последнего года, что позволяет подозревать наличие переломов позвонков и направить пациента на дополнительное исследование: стандартную рентгенографию или МРТ.

ДН больных остеопорозом при ССЗ. Пациенты, которым установлен диагноз остеопороза (коды МКБ 10: М80.0, М80.5, М808, М81.0), и назначена антиостеопорозная терапия подлежат ДН ежегодно и пожизненно согласно Порядку проведения ДН за взрослыми (Приказ Минздрава России от 22.03.2022 № 168Н). Контролируемыми показателями состояния здоровья при остеопорозе является биохимическое обследование с определением уровня общего кальция, креатинина, щелочной фосфатазы и ДРА проксимального отдела бедра и позвоночника согласно КР. Наблюдение осуществляется врачом-терапевтом и по медицинским показаниям врачом акушером-гинекологом, если остеопороз развился в течение 3-х лет после менопаузы, или врачами ревматологом и эндокринологом.

Особенности медикаментозной терапии остеопороза у пациентов с ССЗ:

— Все пациенты должны получать 500-1000 мг кальция в зависимости от его поступления с продуктами питания и 1000-2000МЕ колекальциферола постоянно независимо от наличия и выраженности жесткости или кальцификатов сосудистой стенки.

— При наличии остеопороза пациенты должны принимать антиостеопорозную терапию бисфосфонатами, деносумабом, тирепаратидом. Возможно применение альфакальцидола в качестве как монотерапии, так и в сочетании с бисфосфона-

[130] Остеопороз. Клинические рекомендации Минздрава России, 2021.

тами или деносумабом, особенно у пациентов с нарушением функции почек.

— Использовать бисфосфонат-золедроновую кислоту с осторожностью при ФП [1409, 1410].

— При развитии на фоне введения тирепаратида головокружения или ортостатической гипотонии препарат рекомендовано применять вечером перед сном.

Назначение ранелата стронция возможно только при тяжелом остеопорозе у постменопаузальных женщин и мужчин с высоким риском переломов, при невозможности использования других препаратов для лечения остеопороза (непереносимость или пробочные эффекты). Ранелат стронция нельзя использовать у пациентов с ИБС в анамнезе, заболеваниями периферических артерий, цереброваскулярными болезнями, неконтролируемой гипертензией. У каждого пациента до назначения терапии ранелатом стронция и в дальнейшем через 6 и 12 мес. лечения должен быть оценен ССР. Лечение должно быть прекращено при развитии перечисленных заболеваний.

Особенности реабилитации и исходы больных остеопорозом при ССЗ. Сочетанная патология со стороны сердечно-сосудистой и костной систем требует разработки индивидуальных программ реабилитации с учетом особенностей личности, механизмов заболеваний и динамики состояния пациент.

1) Реабилитация пациентам с остеопорозом требуется после перенесенного перелома и основным методом восстановительной медицины при наличии ССЗ в данной ситуации являются дозированные физические тренировки, которые надо начинать в стационаре и в дальнейшем продолжать в поликлинике, санатории под непосредственным наблюдением врача — специалиста по лечебной физкультуре. В последующем упражнения можно выполнять в домашних условиях по индивидуальному плану при самоконтроле, но с обязательными периодическими осмотрами больного участковым врачом и консультированием специалистом по лечебной физкультуре.

2) Основой для физической нагрузки у больных с коморбидной патологией (без осложнений) служит тренировочная ходьба на выносливость под контролем ЧСС и прогулочная ходьба [1411].

3) После хирургического лечения перелома рекомендована ранняя активизация пациентов (желательно уже на 1-2 сутки после операции) и лечение остеопороза, приведшего к перелому для предупреждения новых переломов и улучшения прогноза реабилитации[131].

4) Пациентам с болевым синдромом в спине на фоне клинического компрессионного перелома позвонка, болях, возникающих при осевой нагрузке, и при нарушении статики позвоночника рекомендовано применение *ортопедических приспособлений* (ортезы, трости, ходунки), *для уменьшения болевого синдрома и дискомфорта*, более быстрой активизации, *предотвращения падении и переломов и повышения КЖ*[132].

5) Психологическая реабилитация в виду широкой распространенности психоэмоциональных нарушений (тревоги, депрессии) и их значимой роли в этиопатогенезе остеопороза и ИБС.

6) Сотрудничество ревматолога, эндокринолога и кардиолога в реализации реабилитационных мероприятий.

Исходы. Неблагоприятными исходами остеопороза являются низкоэнергетические переломы, а атеросклероза — ИМ и МИ, на фоне которых снижается функциональная активность, КЖ пациентов и повышается смертность. Было продемонстрировано, что остеопорозные переломы позвонков повышают риск развития сердечно-сосудистых инцидентов и преждевременной смертности [1400]. Перелом бедра в анамнезе как у мужчин так и у женщин на 50% повышает риск развития инсульта и СН.

Остеопороз и ХОБЛ. Частота остеопороза при ХОБЛ в отдельных клинических исследованиях широко варьирует и составляет 10-69% (частота переломов — 21-63%, (HR: 2,53; 95% ДИ 1,26-5,07; P=0,009) а остеопении — 27-67% и зависит от клинических характеристик пациентов, метода, используемого для оценки МПК и операционного определения остеопороза [1412, 1413]. ХОБЛ чаще встречается у мужчин, чем у женщин, но хуже диагностируется. Существует мнение, что ХОБЛ является одной из основных причин развития остеопороза у мужчин наряду с возрастом приемом ГКС и андроген-депривационной терапии по поводу рака предстательной железы. В основном переломы у пациентов с ХОБЛ локализуются в телах позвонков, ребрах и предплечье. Информация о частоте остеопороза, связанного с ХОБЛ, доступна главным образом из обследований перед трансплантацией легких у пациентов с тяжелым заболеванием и из исследований по применению ГКС при ХОБЛ. Некоторые авторы считают остеопороз системным проявлением ХОБЛ, но большинство позиционируют ХОБЛ как этиологический фактор снижения костной массы и коморбидное состояние. К развитию остеопороза при ХОБЛ приводит повреждение легких, следствием которого является снижению физической активности из-за диспноэ, уменьшение мышечной массы и силы, изменения в композиционном составе тела. Системное воспаление, сопровождающееся увеличением про-

[131] Там же.

[132] Там же.

Таблица 24

Расчет риска переломов (FRAX) с расчетом на суточную дозу ГКС

Переломы	Суточная доза (преднизолон — эквивалент)	Изменение риска	Коэффициент пересчета
Перелом бедра	Низкая <2,5 мг	-35%	0,65
	Средняя 2,5-7,5 мг	FRAX	Без поправки
	Высокая >7,5 мг	+20%	1,20
Основной остеопорозный перелом	Низкая <2,5 мг	-20%	0,8
	Средняя 2,5-7,5 мг	FRAX	Без поправки
	Высокая >7,5 мг	+15%	1,15

дукции ФНО-α, ИЛ1β, ИЛ-6, ИЛ-18, ИРФ-1, С-реактивного белка, стимулирует активность остеокластов, угнетает синтез коллагена, снижает синтез костного матрикса и приводит к развитию остеопороза. MMPs, в частности MMP9 продуцируются остеокластами и, являясь протеолитическими ферментами, участвуют в воспалительном процессе и разрушении клеточного матрикса [1414]. Уменьшение мышечной массы и силы повышает склонность к падениям и развитие переломов. Когда к низкой костной массе присоединяются переломы, КЖ пациентов с недостаточной дыхательной функцией значительно снижается и чаще заканчивается летальными исходами, чем у пациентов без ХОБЛ. Развивающаяся гипоксия костной ткани приводит к ускорению костной резорбции и снижению образования кости. Наслаивающиеся ФР, такие как недостаточность или дефицит витамина Д ведет к вторичному гиперпаратиреозу и изменению костного ремоделирования в сторону увеличения резорбции. Средовые факторы и привычки также влияют на патогенез остеопороза. Курение, а именно никотин и кадмий, содержащиеся в табачном дыме, оказывают прямое и опосредованное токсичное действие на костные клетки, в результате чего нарушается процесс обновления кости.

Основными ФР снижения костной массы у пациентов с ХОБЛ являются курение, злоупотребление алкоголем, дефицит витамина Д, применение ГКС, снижение мышечной массы, низкий ИМТ, гипогонадизм, низкий уровень ИРФ-1 и хроническое системное воспаление. Риск переломов обусловлен как самим заболеванием, так и приемом ГКС (больше таблетированных чем ингаляционных). Эксперты считают, что "безопасные дозы" пероральных ГКС отсутствуют. Риск переломов возрастает с увеличением суточной дозы [1415]. Несмотря на современные рекомендации использовать ГКС только при тяжелом течении ХОБЛ и выраженных обострениях в клинической практике они используются довольно часто.

Особенности диагностики при коморбидности остеопороза и ХОБЛ. Диагностика остеопороза при ХОБЛ не отличается от таковой при первичном остеопорозе и основывается на выявлении одного из следующих признаков:

— низкоэнергетические переломы, произошедшие на фоне заболевания, приема ГКС или в возрасте после 40 лет;

— высокий 10-летний риск переломов (FRAX) у женщин после 40 лет в постменопаузе и мужчин старше 50 лет;

— низкая МПК, измеренная с помощью ДРА.

При клиническом обследовании учитывать снижение роста на 4 см в течение жизни и на 2 см в течение последнего года, что позволяет подозревать наличие переломов позвонков и направить пациента на дополнительное исследование: стандартную рентгенографию или МРТ.

Прием ГКС — ФР остеопороза, независимый от МПК, однако, учитывая ограничения калькулятора FRAX при расчете риска переломов получаются или заниженные ли завышенные показатели 10-летней вероятности переломов. Во FRAX не учитываются длительность приема и дозы ГК, которые оказывают влияние на формирование риска, поэтому были введены поправочные коэффициенты (таблица 21). Особенностью глюкокортикоидного остеопороза является отсутствие четкой связи переломов со снижением МПК (таблица 24).

Поскольку распространенность переломов при ХОБЛ превышает прогностические возможности калькулятора FRAX, поэтому при заполнении анкеты FRAX надо отмечать наличие вторичного остеопороза (поставить "да").

Переломы развиваются при более высоких показателях МПК, чем при первичном остеопорозе, потому диагностическая точность DXA не высока и для диагностики глюкокортикоидного остеопороза целесообразно использовать дополнительную программу к ДРА — трабекулярный костный индекс (trabecular bone score — TBS).

Для постановки диагноза и назначения лечения используются критерии ВОЗ: Т-критерий ⩽-2,5 стандартных отклонений (SD) для женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет, а для лиц, получающих ГКС более 3-х месяцев, Т-критерий

<-1,5 SD. Для женщин фертильного возраста и мужчин моложе 50 лет оценка МПК проводится по Z-критерию, Для диагностики низкой МПК он должен быть <-2 SD независимо от приема ГКС, при этом решение о начале антиостеопорозной терапии принимается индивидуально с учетом других факторов, влияющих на риск возникновения переломов.

Биохимические показатели кальций — фосфорного обмена и костного метаболизма для диагностики остеопороза при ХОБЛ не применяются, однако используются при мониторинге.

ДН при коморбидности остеопороза и ХОБЛ. Наблюдение за пациентами с ХОБЛ осуществляется врачом-пульмонологом не менее 1-3 раз в год и пожизненно в соответствии с Порядком проведения ДН за взрослыми (Приказ Минздрава России от 22.03.2022 № 168Н). Помимо традиционных ФР остеопороза при ХОБЛ выявлены дополнительные факторы снижения костной массы и повышения риска переломов: учащение обострений и повышение активности ХОБЛ, назначение пероральных ГКС и увеличение дозы и длительности их применения. При появлении этих факторов пульмонологу необходимо оценить у пациента риск переломов с помощью калькулятора FRAX и при наличии неопределенного риска направить пациента на ДРА.

При обследовании грудной клетки пациента с помощью лучевых методов диагностики (стандартной рентгенографии, КТ, МРТ) обращать внимание на позвоночник с целью обнаружения асимптомных переломов позвонков.

Перечень контролируемых показателей состояния здоровья в рамках проведения ДН должен включать все параметры, соответствующие каждому заболеванию.

Особенности медикаментозной терапии остеопороза при ХОБЛ. При наличии остеопороза пациенты с ХОБЛ должны принимать антиостеопорозную терапию теми же препаратами, что и при первичном остеопорозе: бисфосфонатами, деносумабом, тирепаратидом. Возможно применение альфакальцидола в качестве как монотерапии, так и в сочетании с бисфосфонатами или деносумабом, особенно у пациентов с нарушением функции почек.

Все пациенты должны получать 500-1000 мг кальция в зависимости от его поступления с продуктами питания и 1000-2000 МЕ колекальциферола постоянно. Поскольку ХОБЛ часто сопровождается недостаточностью или дефицитом витамина Д необходимо использовать насыщающие дозы согласно КР.

Особенности реабилитации больных остеопорозом и ХОБЛ. Основой реабилитации дыхательной системы и опорно-двигательного аппарата являются персонализированные физические тренировки, которые зависят от степени тяжести ХОБЛ, наличия или отсутствия переломов и сопутствующих заболеваний. Рекомендуется сочетание упражнений на выносливость и силовой нагрузки: ходьба, упражнения на велоэргометре, упражнения с гантелями и эспандером[133]. Снижение сатурации кислородом при физической нагрузке и во время выполнения упражнений может влиять на эффективность реабилитационных мероприятий. Поэтому для улучшения переносимости интенсивных упражнений иногда используют кислородную поддержку, хотя на сегодняшний день нет четких доказательств эффективности этого метода и требуются дополнительные исследовании [1416]. Помимо физических тренировок комплексная программа реабилитации должна включать коррекцию нутритивного статуса, психосоциальные и образовательные программы.

Исходы. Неблагоприятные исходы остеопороза — переломы позвонков особенно важно предотвращать у пациентов с ХОБЛ, поскольку они могут привести к снижению ФЖЕЛ. Кроме того, остеопорозные переломы бедра у пациентов с ХОБЛ представляют большую опасность, чем переломы бедра у здоровых в остальном людей, из-за повышенного операционного риска у пациентов с ХОБЛ [1412].

Остеопороз и ХПН. Нарушения минерального обмена у пациентов с ХБП развиваются на поздних (III-V) стадиях и обнаруживаются у всех пациентов, нуждающихся в гемодиализе или перенесших трансплантацию почек [1417]. Частота остеопороза при ХБП в разных исследованиях варьирует от 2,24 до 31,3%, а остеопении от 33,3% до 81% (в среднем 45,9%). Начиная с III стадии заболевания способность при ХБП активно выделять фосфор снижается, что приводит к гиперфосфатемии, повышению уровня ФРФ23 и паратиреоидного гормона и уменьшению концентрации 1,25(OH)2D. Активация катаболических процессов при длительной заместительной почечной терапии (ЗПТ) ХБП, нарушение нутритивного статуса, ограничение подвижности приводят к развитию саркопении, которая потенциирует потери костной массы, повышает риск переломов, особенно у пожилых людей. По сравнению с общей популяцией риск перелома проксимального отдела бедра возрастает в несколько раз. Переломы могут быть спровоцированы локальным повреждением кости, например амилоидозом, но основной причиной является потеря костной массы [1418]. Помимо традиционных ФР остеопороза и переломов были обнаружены специфичные для ХБП признаки. К ним относят:

— начало ХБП в детском и подростковом возрасте,

[133] Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации Минздрава России, 2021.

— гиперпаратиреоз,
— метаболический ацидоз,
— аменорея и гипогонадизм,
— хроническое воспаление,
— саркопения,
— диализный амилоидоз,
— диетические ограничения,
— продолжительность ЗПТ,
— ЛП (ГКС, антациды, содержащие алюминий, фосфатбиндеры).

Особенности диагностики при коморбидности остеопороза и ХБП. Диагностика остеопороза при ХБП осуществляется с помощью ДРА согласно критериям ВОЗ по следующим показаниям:

— наличие низкоэнергетического перелома независимо от стадии ХБП, возраста и пола пациента;
— пациенты с 1-2 стадией ХБП без указания на переломы в анамнезе направляются на ДРА на основании общепринятых для популяции показаний [1419, 1420];
— пациенты с 3-5 стадиями ХБП с нарушениями кальций-фосфорного обмена и/или ФР остеопороза, если результаты повлияют на решение о терапии [1421];
— пациенты, готовящиеся или перенесшие операцию трансплантации почек с 1-5 стадией при выявлении ФР остеопороза, и последующего динамического наблюдения [1421].

При клиническом обследовании учитывается снижение роста на 4 см в течение жизни и на 2 см в течение последнего года, что позволяет подозревать наличие переломов позвонков и направить пациента на дополнительное исследование: стандартную рентгенографию, МРТ или быструю оценку состояния позвоночника в боковой проекции с помощью ДРА.

Использование программы TBS рекомендовано пациентам с 1-2 стадией ХБП. Нет данных об эффективности этого метода у более тяжелых пациентов.

Для оценки абсолютного риска переломов следует использовать FRAX на всех стадиях ХПБ.

Биохимические показатели кальций-фосфорного обмена, костного метаболизма и витамина Д для диагностики остеопороза при ХБП не применяются, однако выполняются перед началом лечения остеопороза и дальнейшем мониторинге.

Особенности ДН при коморбидности остеопороза и ХБП. Наблюдение за пациентами с ХБП не регламентируется Порядком проведения ДН за взрослыми (Приказ Минздрава России от 22.03.2022 № 168Н) и должно осуществляться врачом-*нефрологом* у пациентов с 4 и 5 (D и T) стадиями ХБП. При нахождении пациента на диализе он курируется врачом диализного центра и при необходимости консультируется другими специалистами.

Сроки повторного исследования ДРА для динамического наблюдения варьируют от 1 года о 3-х лет и определяются лечащим врачом в каждом конкретном случае. При осмотре пациента необходимо обращать внимание на изменение роста и при подозрении на переломы тел позвонков направлять на дополнительное обследование (стандартную рентгенографию, МРТ или быструю оценку состояния позвоночника в боковой проекции с помощью ДРА).

Частота повторного исследования общего кальция (с поправкой на альбумин), неорганического фосфора, паратиреоидного гормона и общей щелочной фосфатазы зависит от стадии ХБП и чем выше стадия, тем чаще проводится мониторинг [1421].

Особенности медикаментозной терапии при коморбидности остеопороза и ХБП. Лечение больных ХБП с минеральными и костными нарушениями должно быть, в первую очередь, нацелено на поддержание нормального уровня кальция и фосфора в сыворотке крови, костного обмена и сохранение костной массы. Специфическая терапия антиостеопорозными препаратами назначается после заключении о невозможности коррекции метаболических изменений методами, разработанными для пациентов с ХБП (применение витамина Д и его метаболитов, фосфатбиндеров и кальцимиметиков) с учетом всех рисков и преимуществ.

Лечение пациентов с 1-2 стадией ХБП проводится согласно КР по остеопорозу[134] [1421]. При 3-4 стадиях ХБП и высоком риске переломов также можно лечить остеопороз согласно общепринятым рекомендациям при условии сохранения уровня паратиреоидного гормона в нормальных пределах. Независимо от стадии ХБП необходимо поддерживать уровень витамина Д в сыворотке крови в нормальных пределах и для этого ежедневное поступление холекальциферола должно составлять не менее 800 МЕ. При недостаточности или дефиците витамина Д проводится лечение насыщающими дозами, согласно КР "Остеопороз" Минздрава России, с последующим переходом на поддерживающие дозы. Взрослым пациентам с 3-5 стадиями ХБП, которым не проводится диализ, не рекомендуются активные метаболиты витамина Д (кальцитриол или альфакальцидол), и их применение рассматривают в случае вторичного гиперпаратиреоза[135]. Пациентам с ХБП можно назначать все антиостеопорозные препараты, но в зависимости от стадии ХБП и фильтрационной функции почек. Бисфосфонаты могут назначаться пациентам с 1-2 стадиями болезни при снижении СКФ не ниже 35

[134] Остеопороз. Клинические рекомендации Минздрава России, 2021.

[135] Там же.

мл/мин на 1,73 м^2. Небольшое количество клинических исследований по эффективности и безопасности бисфосфонатов при ХБП 4-5 степени не позволяют выработать определенные рекомендации и решение о назначении их принимается индивидуально и должно быть обосновано (например, профилактика потери костной массы после отмены терапии деносумабом) и подкреплено информированным согласием [1423]. Бисфосфонаты назначаются в тех же дозировках, что и при первичном остеопорозе.

Деносумаб является препаратом выбора при ХБП, поскольку функция почек не влияет на фармакокинетику и фармакодинамику препарата. Гипокальциемия — наиболее частый и серьезный побочный эффект деносумаба, для профилактики которого необходимо использовать адекватные дозы кальция и витамина Д. По принятии решения об отмене деносумаба рекомендовано перейти на прием бисфосфонатов для сохранения достигнутого эффекта.

Терипаратид используется при тяжелом остеопорозе, но противопоказан при тяжелой ХБП. Применение тирепаратида у пациенток с ХБП 4-5 стадии возможно индивидуально и только при исключении почечной остеодистрофии с высоким костным обменом.

Большинство препаратов для лечения остеопороза у лиц с нормальной функцией почек не были исследованы в РКИ для одобрения их применения при прогрессирующей ХБП и 4-5 стадий болезни. Поэтому назначение антиостеопорозных препаратов пациентам с терминальной стадией поражения почек следует рассматривать как применение off-label, должно быть обосновано и сопровождаться подписанием информированного согласия.

В настоящее время разработаны и применяются за рубежом новые ЛП (ромозосумаб, абалопаратид, ронакалерет) с анаболическим эффектом на костную ткань, которые возможно будут использоваться в лечении больных с поздними и терминальными стадиями ХПН и нарушением минерального обмена.

Особенности реабилитации. В реабилитации пациентов с поражением почек и потерей костной массы акцент делается на изменение образа жизни. Ограничение подвижности у пациентов с ХБП неизбежно приводит к ослаблению мышечной силы и в дальнейшем к потере костной массы и развитию остеопороза. Поэтому улучшения мышечной силы и баланса могут уменьшить вероятность падений и переломов. Необходимы занятия лечебной физкультурой и наиболее оптимальными являются упражнения с силовой нагрузкой. *Однако* пациентам с патологическими переломами тел позвонков следует избегать упражнений, оказывающих силовое воздействие на позвонки (например, подъем тяжестей перед собой, наклоны вбок, бег, прыжки, езда на лошади). Упражнения подбираются индивидуально.

Важную роль в реабилитации пациентов с ХБП играет питание, которое необходимо корректировать с учетом стадии заболевания. У пациентов с 1-2 стадией заболевания питание должно быть сбалансированным в отношении содержания белка, кальция фосфора и витаминов. При прогрессировании ХБП необходимо применять диету с меньшим содержанием белка, поскольку потребление 1,2 г белка и более в сутки может ухудшить функцию почек [1424]. Выбором диеты для пациентов с ХБП должен заниматься лечащий нефролог. У пациентов с 4-5 стадией ХБП может развиваться белковое и энергетическое истощение, которые наряду с хроническим воспалением у больных с уремией могут приводить не только к потере костной массы, саркопении, но и повышать риск смерти [1425]. Повышение уровня фосфора в плазме крови пациентов с ХБП, особенно с терминальной стадией представляет проблему для клиницистов и требует коррекции. Согласно рекомендациям по ведению пациентов с ХБП необходимо ограничивать потребление фосфора до 800-1000 мг/сут. у пациентов с 3-5 стадией ХПБ. Основным источником фосфора являются продукты белкового происхождения и для сохранения достаточного поступления белка при одновременном ограничении потребления фосфора необходимо составлять рацион питания, частично заменяя белки животного происхождения на растительные, так как фосфор из последних хуже всасывается в ЖКТ. Рекомендуют избегать употребление продуктов с усилителями вкуса, содержащих фосфор. Диета должна обеспечивать достаточное поступление кальция (800-1200 мг/сут.). Для поддержания нормального уровня кальция в сыворотке крови у пациентов с ХБП следует учитывать несколько факторов: функцию почек, уровни гормонов, регулирующих костный обмен, использование витамина Д и потребление кальция из пищевых добавок.

Исходы. Неблагоприятным исходом ХБП является нарастающая уремия, требующая ЗПТ (диализа). Продолжительность ЗПТ является независимым фактором, увеличивающим риск переломов. Трансплантация почки улучшает КЖ пациентов с ХБП, но часто становится причиной прогрессирования остеопороза и саркопении, тем самым увеличивая риск переломов [1419]. Использование цитостатитиков и ГКС после трансплантации почки также способствует потере МПК и увеличению риска переломов.

Остеопороз и НАЖБП. НАЖБП — состояние, при котором более 5% гепатоцитов аккумулирует жир, что происходит в отсутствие чрезмерного употребления алкоголя. НАЖБП морфологически

характеризуется патологическим накоплением липидов в гепатоцитах (стеатоз), которое может сопровождаться развитием воспалительной реакции (неалкогольный стеатогепатит) и прогрессирующим фиброзом с последующей трансформацией в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному. НАЖБП является многофакторным заболеванием со сложным патогенезом, включающим различные параллельные процессы, такие как инсулинорезистентность, липотоксичность, воспаление, дисбаланс цитокинов и адипокинов, активация иннантного иммунитета и микробиоты, воздействие экологических и генетических факторов. Все эти процессы присутствуют в развитии остеопороза и повышают риск переломов. В результате прогрессирования НАЖБП и развития стеатогепатита снижается синтез 25-гидроксилазы (CYP2R1), что приводит к остеопорозу при НАЖБП достигает 45% [1426]. А переломы у лиц с НАЖБ встречаются в 2,5 раз чаще, чем у лиц того же возраста без НАЖБП [1204]. Низкая костная масса при НАЖБП зачастую сопровождается саркопенией — синдромом, характеризующимся генерализованной прогрессирующей потерей скелетной мышечной массы, силы и снижением физического функционирования. Механизмы влияния НАЖБП на МПК, качество и количество скелетной мускулатуры объясняются наличием и прогрессированием фиброза печени и/или наличием неалкогольного стеатогепатита, но остаются в значительной степени не изученными. Препараты для лечения стеатогепатита (глитазоны) способствуют снижению костной массы.

Особенности диагностики при коморбидности остеопороза и НАЖБП. У пациентов с НАЖБП рекомендуется определять 10-летний риск переломов (FRAX) у женщин и мужчин после 40 лет. При заполнении анкеты FRAX рекомендовано на вопрос, есть ли вторичный остеопороз, ответить "да".

Диагностика остеопороза при НАЖБП осуществляется у лиц старше 20 лет с помощью ДРА согласно критериям ВОЗ.

При клиническом осмотре учитываются нарушения осанки пациента в виде усиления грудного кифоза и уменьшение роста на 4 см в течение жизни или на 2 см за последний год в связи с подозрением на наличие остеопороза и переломов. При наличии подобных изменений пациента необходимо направить на дополнительные исследования: стандартную рентгенографию, МРТ или быструю оценку состояния позвоночника в боковой проекции с помощью ДРА.

Особенности ДН при коморбидности остеопороза и НАЖБП. Наблюдение за пациентами с НАЖБП не регламентируется Порядком проведения ДН за взрослыми (Приказ Минздрава России от 22.03.2022 № 168Н). Пациенты с НАЖБП должны находиться под наблюдением смежных специалистов (терапевты, гастроэнтерологи, эндокринологи, кардиологи, диетологи). Врачебные усилия должны быть направлены как на предотвращение прогрессирования НАЖБП и ее последствий (ухудшение фиброза, развитие гепатоцеллюлярной карциномы и других опухолей), так и на профилактику ассоциированных с НАЖБП метаболических заболеваний. Сроки повторного исследования ДРА для динамического наблюдения варьируют от 1 года до 3-х лет и определяются лечащим врачом в каждом конкретном случае. При осмотре пациента необходимо обращать внимание на изменение роста и при подозрении на переломы тел позвонков направлять на дополнительное обследование (стандартную рентгенографию, МРТ или быструю оценку состояния позвоночника в боковой проекции с помощью ДРА).

Особенности медикаментозной терапии при коморбидности остеопороза и НАЖБП. Лечение остеопороза у больных НАЖБП проводится согласно КР по остеопорозу Минздрава России независимо от состояния печени, наличия и выраженности фиброза. Все препараты, используемые для лечения остеопороза, не обладают гепатотоксичностью. Бисфосфонаты не матаболизируются в печени и элиминируются из организма через почки. Деносумаб, являясь человеческим моноклональным антителом к RANK, обнаруживается на поверхности стромальных клеток костного мозга и на активированных Т-клетках, но его взаимодействие с лигандом не оказывает заметного влияния на печень. Однако его участие в иммуноцитах предполагает развитие самовоспроизводящегося аутоиммунного состояния, такого как аутоиммунный гепатит. Однако в клинических исследованиях и в практической деятельности не были описаны подобные случаи. Периферический метаболизм паратиреоидного гормона происходит преимущественно в печени посредством неспецифических ферментативных механизмов с последующей экскрецией почками.

Особенности реабилитации при коморбидности остеопороза и НАЖБП. Принципы реабилитации пациентов с остеопорозом, протекающему в сочетании с НАЖБП не отличаются от восстановительных мероприятий при первичном остеопорозе и зависят от наличия или отсутствия осложнений — низкотравматичных переломов. Специфические меры реабилитации пациентов с НАЖБП отсутствуют. Помимо дозированной физической нагрузки и рационального питания с достаточным содержанием кальция, являющиеся основными компонентами реабилитации при остеопорозе, может быть рекомендовано санаторно-курортное лечение по профилю гастроэнтерология с применением физиотерапевтических процедур, отказ от употребления алкоголя.

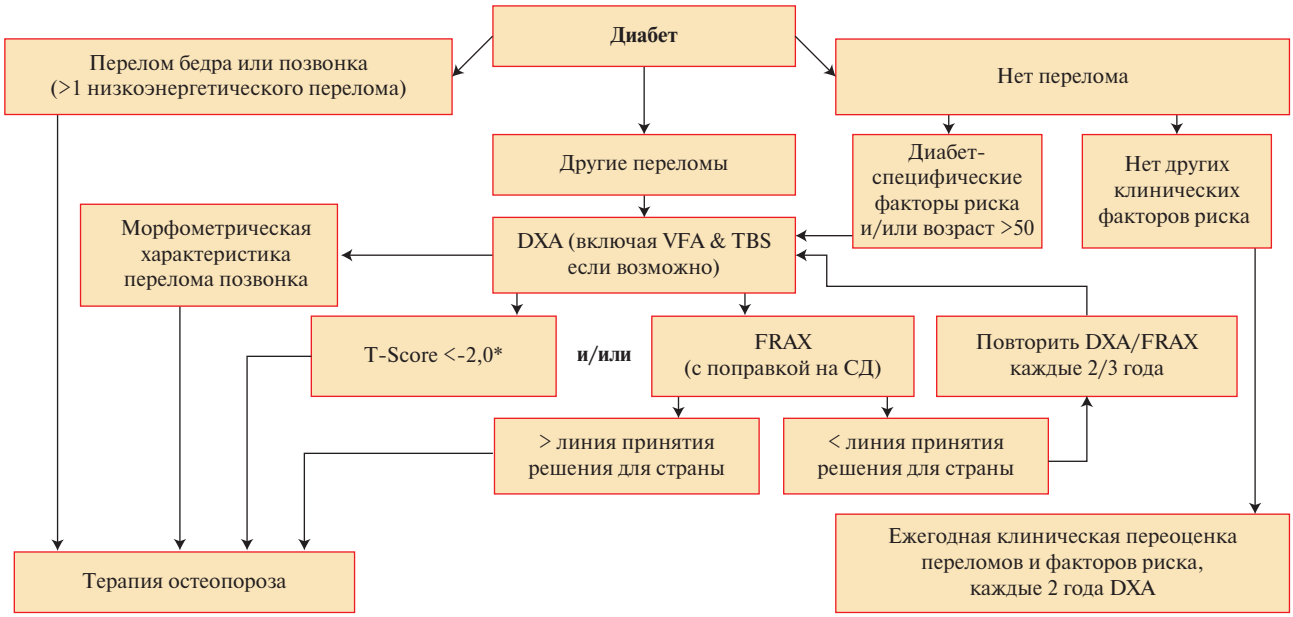


Рис. 15 Оценка риска переломов у больных СД. Адаптировано из [1431].
Примечание: СД — сахарный диабет, DXA — dual energy X-ray absorptiometry — двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, VFA — Vertebral Fracture Asses — оценка переломов позвонков на денситометре, TBS — Trabecular Bone Score — трабекулярный костный индекс, FRAX — WHO Fracture Risk Assessment Tool — шкала для оценки 10-летней вероятности остеопорозных переломов (электронный калькулятор).

Исходы. Развитие фиброза при неалкогольном стеатогепатозе определяет его клинические исходы: примерно у 20% пациентов развивается цирроз и/или гепатоцеллюлярная карцинома, что служит основной причиной смерти этих пациентов. Переломы позвонков и бедра, происходящие на фоне прогрессирования фиброза печени, значительно снижают КЖ пациентов и способствуют ограничению подвижности, повышению МТ и увеличению преждевременной смертности.

Остеопороз и СД. СД рассматривается как коморбидное состояние по отношению к остеопорозу, но помимо этого является и этиологическим фактором, вызывающим снижение костной массы. Частота остеопороза при СД достигает в среднем 44%. В метаанализе было показано, что риск развития любых переломов более чем в 3 раза (RR: 3,16 (95% ДИ, 1,21-6.63) и перелома проксимального отдела бедра (RR: 3,78 (95% ДИ, 2,05-6,98) почти в 4 раза выше при СД1 [1427].

В другом метаанализе шанс перелома бедра при СД2 был повышен почти в 1,5 раза (OR: 1,38 (1,2-1,6)) в сравнении с СД1 (OR: 1,7 (1,3-2,2). Если при СД1 в развитии переломов играют роль как снижение костной массы, так и ухудшение ее качества [1428], то при СД2 обнаружен парадокс, который заключается в том, что МПК обычно выше чем в популяции, но при этом низкотравматичные переломы встречаются с частотой, сходной с постменопаузальным остеопорозом. Этот феномен связан с преимущественным ухудшением качества кости (повреждением микроархитектоники), а не с уменьшением количества костной массы [1429]. Кроме того, у пациентов с СД и переломами независимо от типа отмечался более высокий риск смерти, чем у лиц с переломами, но без СД [1430].

Патогенетические взаимодействия между СД и остеопорозом комплексные: как само заболевание влияет на костный метаболизм и прочность кости, так и антидиабетическая терапия. Также показана ассоциация между осложнениями диабета и развитием переломов. Дефицит инсулина оказывает прямое и косвенное воздействие на костную массу снижая численность и активность остеобластов с одной стороны, и повышая активность остеокластов посредством регулирующего действия ИРФ-1 с другой. Снижение функции остеобластов ведет к уменьшению синтеза коллагена и процесса костеобразования в целом. Увеличение активности остеокластов вызывает повышение костной резорбции. Недостаточная продукция инсулина способствует нарушениям образования активных метаболитов витамина Д с последующим ухудшением всасывания кальция в кишечнике, повышением активности паратгормона.

В патогенезе остеопороза при СД играет важную роль баланс адипоцитокинов. Уровень адипонектина, который оказывает антиатеросклеротическое и противовоспалительное действие, снижается при СД2, что приводит к ускорению костного обмена, а недостаточность лептина приводит к избыточному накоплению жировой ткани в костном

мозге и усилению резорбции. Каскад описанных процессов приводит к развитию состояния, которое было названо профессором S. Ferrari "диабетопороз". Более того недавно инициированы исследования геномных ассоциаций (GWAS) для поиска общих генов, которые оказывают воздействие на восприимчивость как к СД, так и к остеопорозу.

У пациентов с СД помимо общих ФР остеопороза и переломов необходимо выявлять специфические факторы: 1) длительность диабета >5 лет, 2) HbA_{1c} >7%, 3) терапия диабета некоторыми сахароснижающими препаратами: тиазолидиндионы, ингибиторы иНГКТ-2 и канаглифлозин, 4) диабетическая микроангиопатия: периферическая и автономная нейропатия, ретинопатия и нефоропатия.

Особенности диагностики при коморбидности остеопороза и СД2 в клинической практике обусловлены повышенным риском низкотравматического перелома в отсутствии снижения МПК до данным ДРА. В связи с чем был предложен алгоритм оценки риска переломов у пациентов с СД2 (рисунок 15).

10-летний риск переломов (по шкале FRAX) рекомендуется определять у женщин и мужчин после 40 лет. При заполнении анкеты FRAX у пациентов с СД1 рекомендовано на вопрос, есть ли вторичный остеопороз, ответить "да". Поскольку СД2 пока не введен в калькулятор FRAX у этих пациентов рекомендовано отметить "да" для вопроса "есть ли ревматоидный артрит" или добавить 10 лет к реальному возрасту пациента и/или ввести значения TBS.

Поскольку МПК детерминирует только около 70% прочности кости и не определяет изменения костной ткани, связанные с нарушением микроархитектоники костной ткани, ДРА является малочувствительным методом диагностики остеопороза у пациентов с СД2. Для повышения чувствительности метода желательно исследование TBS, который можно использовать для оценки риска переломов в сочетании с калькулятором FRAX. Помимо ДРА для оценки костной ткани может использоваться количественная КТ высокого разрешения, с помощью которой можно оценивать микроархитектонику и геометрию кортикальных и трубчатых костей. В единичных исследованиях показана перспективность применения относительно нового метода радиочастотной ЭхоКГ мультиспектрометрии (REMS) в диагностике остеопороза у пожилых женщин с СД [1431, 1432].

Риск переломов позвонков у пациентов с СД повышен независимо от показателей МПК[136] [1422, 1434]. Для выявления компрессионных переломов тел позвонков рекомендовано проведение стандартной R-графии позвоночника грудного и поясничного отделов (Th4-L5) в боковой проекции у следующих категорий пациентов: 1) с болевым синдромом в спине, 2) пациентам с длительно некомпенсированным СД2 или на инсулинотерапии, 3) снижением роста на 4 см в течение жизни или на 2 см при регулярном медицинском контроле, 4) принимающим ГКС, 5) с диагностированными переломами другой локализации.

Исследование маркеров костного метаболизма (остеокальцина, CTX-b crosslaps и P1NP для диагностики остеопороза не используются, но приобретает особую актуальность у больных с CD2, имеющим ухудшение микроархитектоники кости в отсутствие снижения МПК. Референсные значения маркеров у пациентов с СД не отличаются от таковых при первичном остеопорозе.

Особенности ДН при коморбидности остеопороза и СД. ДН за больными с инсулиннезависимым СД без осложнений осуществляется врачом-терапевтом и не реже чем 1 раз в год контролируются: вес (ИМТ), окружность талии, статус курения АД; ХС ЛНП, HbA_{1c}, СКФ, ЭКГ. Должен проводиться осмотр офтальмолога не реже 1 раза в год. У пациентов без установленного остеопороза желательно ежегодно оценивать риск переломов с помощью FRAX, а у пациентов с остеопорозом проводить ДРА с использованием TBS и стандартную рентгенографию или ДРА (программа Vertebral fracture assessment — VFA) для выявления компрессионных переломов тел позвонков.

Особенности медикаментозной терапии остеопороза у пациентов с СД2. Мерами, предупреждающими развитие остеопороза при СД, являются адекватный гликемический контроль и предупреждение осложнений СД, а также использование антидиабетических препаратов, не влияющих негативно на костную ткань. Лечение остеопороза у пациентов с СД проводится по тем же принципам, что и в общей популяции[137]. В настоящее время признаны эффективными у пациентов с СД все антиостеопорозные препараты: бисфосфонаты, деносумаб, ранелат стронция, тирепаратид, ромозосумаб. Причем у всех препаратов выявлены дополнительные эффекты: 1) бисфосфонаты снижают риска развития диабета в среднем через 42 мес. в сравнении с контрольной группой. Причем, чем дольше принимали бисфосфонаты, тем ниже был риск переломов [1435]; деносумаб уменьшает выраженность инсулинорезистентности, незначительно снижет уровень гликемии у женщин в постменопаузе, не получающих сахароснижающую терапию, и имеет преимущество перед другими препаратами [1436]; терипаратид повышает костеобразоание, которое преимущественно страдает при СД в отличие

[136] Там же.

[137] Там же.

от постменопаузального остеопороза, сопровождающегося резорбцией кости [1437].

При лечении СД2 в сочетании с остеопорозом предпочтение отдавать метформину, сульфонилмочевине, АрГПП-1, иДПП-4, и не использовать тиазолидиндионы, иНГКТ-2, которые способствуют снижению костной массы.

Особенности реабилитации больных при коморбидности остеопороза и СД. Рациональная диета и физическая нагрузка являются основными мерами как в профилактике, так и реабилитации этих заболеваний. Изменение образа жизни наряду с отказом от курения и алкоголя должно сопровождаться умеренным снижением МТ, но и предупреждением саркопении и саркопенического ожирения, которые выступают дополнительными факторами риска падений. Важная роль отводится обучающим программам с акцентом на отработку практических навыков по самоконтролю глюкозы крови и техники инъекций инсулина.

Пациентам с патологическими переломами тел позвонков следует избегать поднятия тяжелого веса, а также выполнения упражнений, оказывающих силовое воздействие на позвонки (например, бег, прыжки, езда на лошади).

У пациентов пожилого возраста с тяжелым кифозом, дискомфортом в спине, и нестабильностью походки, план физической реабилитации должен фокусироваться на упражнениях без дополнительного отягощения, укрепления мышечного корсета спины и тренировки равновесия. Важным также может быть использование ортопедических приспособлений (ортезы, трости, ходунки), особенно при развитии диабетической стопы что способно уменьшить дискомфорт, предотвратить падения и переломы и повысить КЖ. Наиболее оптимальным являются занятия под контролем опытного специалиста по лечебной физкультуре. Физиотерапия, например, электромиостимуляция, также может являться важным компонентом реабилитации после перелома. Эти же мероприятия целесообразно рассматривать для лиц с установленным остеопорозом, высоким риском перелома, однако без перелома в анамнезе[138].

Специфической медицинской реабилитации пациентам с СД 2 не требуется. В круг реабилитационных мероприятий пациентам с СД 2 могут быть включены занятия с медицинским психологом, социальная адаптация с участием специалистов и социальных работников.

Рекомендуется рассмотреть возможность санаторно-курортного лечения пациенту с СД 2 в отсутствие значимой метаболической декомпенсации и без выраженных стадий осложнений (синдром диабетической стопы, ХБП С5, пролиферативная диабетическая ретинопатия) для улучшения общего состояния здоровья[139].

Исходы. Неблагоприятные исходы диабета — микрососудистые осложнения приводят к изменению микроструктуры костей и увеличению риска переломов. Показано, что диабет является предиктором повышенного риска смертности после переломов среди пациентов с переломами бедра [1438].

Остеопороз с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями. Остеопороз одно из наиболее частых коморбидных состояний при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях, среди которых ревматоидный артрит, спондилоартриты, включая псориатический артрит, а также системные заболевания соединительной ткани такие, как системная красная волчанка, системная склеродермия, и системные васкулиты. В то же время риск остеопороза повышен и при других иммуновоспалительных ревматических заболеваниях, распространенность которых очень незначительна.

В основе патогенеза остеопороза при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях лежат избыточная потеря костной ткани, приводящая к дефициту костной массы и нарушению микроархитектоники, и неадекватное увеличение костеобразования в ответ на возросшее костное разрушение, что в первую очередь связано с воспалительным процессом, обусловленным высвобождением провоспалительных цитокинов (ФНО-α, RANKL, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-23). Кроме того, ограничение физической активности, прием ЛП, в частности, ГКС, гормональные нарушения, поражение почек, ограничение инсоляции, приводящей к дефициту витамина Д, а также возраст, семейный анамнез, образ жизни и ИМТ — это те факторы, которые способствуют развитию остеопороза и переломов у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями. Риск остеопороза ассоциируется с длительностью и тяжестью течения иммуновоспалительных ревматических заболеваний, продолжительностью лечения и дозой ГКС [1439, 1440].

Частота остеопороза при ревматоидном артрите варьирует от 30 до 50%, при этом она выше среди женщин в постменопаузе, а также зависит от тяжести и длительности заболевания [1441-1443]. По данным Российского многоцентрового исследования частота остеопороза у женщин в постменопаузе с ревматоидным артритом составляла 59%, а у пациенток в пременопаузе — 31%; частота переломов — 39,8% [1444, 1445]. Наиболее частыми были переломы позвонков, на долю которых приходилось 62% от всех произошедших переломов [1446].

[138] Там же.

[139] Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Общественная организация Российская ассоциация эндокринологов. Клинические рекомендации, 2022г. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/290.

Представленный метаанализ 13 исследований продемонстрировал, что риск переломов у пациентов с ревматоидным артритом превышает таковой среди здоровых лиц почти в 2 раза, независимо от пола больного, при этом риск переломов позвонков повышен почти в 3 раза, а переломов проксимального отдела бедра — почти в 2,5 раза [1447]. Частота переломов у пациентов, принимающих пероральные ГКС длительно (3 и более месяцев), была в 2 раза выше, чем среди больных, не получавших их [1448].

Остеопороз и ревматоидный артрит. В развитии остеопороза при ревматоидном артрите играют роль не только перечисленные ранее факторы, но и повышенная секреция антител, прежде всего антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), которые могут приводить к активации остеокластогенеза как за счет прямого действия, связываясь с цитруллинированными белками на клеточной поверхности преостеокластов и тем самым усиливая их дифференцировку в зрелые остеокласты, так и через активацию иммунных клеток с последующим высвобождением провоспалительных остеокластогенных цитокинов [1449]. В проведенных исследованиях у АЦЦП-позитивных пациентов с ревматоидным артритом была показана отрицательная корреляция между уровнем АЦЦП и МПК в шейке бедра и позвоночнике, а также более выраженная деструкциия суставов и околосуставной остеопороз по сравнению с АЦЦП-негативным контролем [1440-1452]. Кроме того, была продемонстрирована роль нейтрализующих антител к остеопротегерину в костном обмене. Антитела связываются с остеопротегерином, вследствие чего увеличивается относительно свободная концентрация RANKL, что приводит к усилению остеокластогенеза. Так, у пациентов с ревматоидным артритом выявлена ассоциация между уровнем антител к остеопротегерину и маркером костной резорбции С-терминальным телопептидом коллагена I типа (CTX), повышение уровня которого связано с увеличением резорбции кости [1453]. При ревматоидном артрите поражается как трабекулярная, так и кортикальная кость, приводя к снижению механической прочности и увеличению риска переломов.

Остеопороз и спондилоартриты, псориатический артрит. Спондилоартриты, включая псориатический артрит, также относятся к заболеваниям, при которых повышен риск остеопороза. Воспаление в позвоночнике при спондилоартрите может приводить к локальной потере костной массы с повышенным риском переломов, особенно в местах с отеком костного мозга/оститом [1454]. Другим фактором, напрямую связанным с остеопорозом и одновременно с воспалением позвоночника, является Dkk-1, ингибитор Wnt-сигнального пути, концентрация которого коррелировала с уровнем С-реактивного белка [1455, 1456]. Кроме того, в развитии остеопороза, кроме традиционных ФР, может играть роль и генетическая предрасположенность, связанная с носительством HLA B27, дисрегуляция системы RANKL/RANK/остеопротегерин с более высокой экспрессией внутриклеточного RANKL в CD4+ и CD8+ Т-клетках и наличием антител к остеопротегерину [1440].

По данным различных исследований частота остеопороза среди пациентов с спондилоартритом колеблется от 11,7 до 34,4%, при этом остеопороз в позвоночнике диагностировался у 11,6-19,1%, а в шейке бедра — у 6,4-16,8% больных. Частота переломов разнилась от 11 до 24,6% [1457]. Несмотря на образование синдесмофитов и анкилозирование позвоночного столба риск перелома позвонка у таких пациентов увеличен в 7 раз, при этом большинство переломов происходит в области грудных позвонков [1458, 1459]. Факторами, ассоциированными с переломами при спондилоартрите, были возраст, длительность и активность заболевания [1459].

Кроме того, было продемонстрировано, что риск переломов бедра так же повышен в 1,5 раза и они происходят в значимо более молодом возрасте по сравнению с лицами без ревматических заболеваний [1460].

По данным различных исследований, частота сниженной МПК при псориатическом артрите варьировала от 1,4 до 68,8% в зависимости от области измерения, пола больных и фертильности у женщин, а частота переломов — от 12 до 40% [1461]. ФР остеопороза при псориатическом артрите являются возраст, высокая активность заболевания, поражение тазобедренных суставов [1462]. В представленном систематическом обзоре было продемонстрировано увеличение риска переломов у пациентов с псориатическим артритом, при этом переломы фиксировались и у лиц с нормальной МПК и без наличия высокого риска остеопороза [1463].

Остеопороз, системная красная волчанка, системные васкулиты. При системных заболеваниях соединительной ткани и системных васкулитах также наблюдается увеличение риска остеопороза и переломов. Так, при системной красной волчанке частота остеопороза колеблется от 1,4 до 68%, а остеопении — от 25 до 75% в зависимости от исследуемой популяции, возраста пациентов, проводимого лечения, поражения внутренних органов и других факторов, при этом переломы могут возникать при нормальной МПК [1464]. По данным отечественного исследования частота низкой МПК составила 45,3%, частота переломов позвонков — 46,5%, а переломов периферических костей — 33,7% [1465]. Риск переломов у пациентов с системной красной волчанкой в 2 раза, а у больных с волчаночным нефритом — в 3 раза выше по сравнению со здоровыми лицами, при этом наи-

более высок риск для переломов позвонков [1466]. Патогенез остеопороза при системной красной волчанке мультифакториален и включает как традиционные ФР, так и связанные с системным воспалением и активацией провоспалительных цитокинов. Кроме того, считается, что ЛНП, уровень которых может быть повышен при системной красной волчанке, играют роль в активации Т-клеток, индукции RANKL и ФНО-α, а также в уменьшении образования остеобластов [1467]. Данных о роли аутоантител в регуляции костного метаболизма при системной красной волчанке очень мало, в одной из работ была показана связь между уровнем АТ к цитоплазматическому антигену SSA(RO) и МПК проксимального отдела бедра [1468]. У пациентов с системной красной волчанкой выявлена негативная корреляция между уровнем остеокальцина (маркер костеобразования) и активностью заболевания, а низкий уровень С4 комплемента (показатель активности заболевания) был предиктором низкой МПК в поясничном отделе позвоночника [1469, 1470]. Кроме того, продемонстрирована связь между высокой частотой обострений заболевания и повышенной потерей костной массы при системной красной волчанке [1471]. Важен вклад гиповитаминоза Д в состояние костной ткани и активность заболевания [1472]. Волчаночный нефрит присутствует у 75% пациентов, увеличивая риск вторичного гиперпаратиреоза, приводя к повышенной резорбции кости [1473]. Возможно усугубление состояния костной ткани на фоне лекарственной терапии, в первую очередь ГКС. Еще одним негативным фактором является сниженный уровень андрогенов на фоне повышенной концентрации эстрогенов, что может влиять на костный метаболизм сильнее, чем относительно высокие уровни эстрогенов [1474].

Остеопороз и системная склеродермия. Системная склеродермия — заболевание соединительной ткани, характеризующееся фиброзом тканей и поражением микрососудистого русла, также ассоциируется с повышенным риском остеопороза и переломов. По данным ФГБНУ "НИИР им. В.А. Насоновой" частота остеопороза у женщин в постменопаузе с системной склеродермией составила 45,5%, а частота переломов — 37,3%, среди которых на долю позвонков приходилась половина. Среди мужчин частота остеопороза составила 23%, а частота переломов — 34,6%, при этом 78% из них были позвоночные [1475]. Большинство переломов фиксируется в грудном отделе позвоночника, но не было выявлено их влияния на функцию легких [1476].

Дополнительными ФР остеопороз при системной склеродермии являются диффузная форма заболевания, поражение внутренних органов, в том числе легких, длительность заболевания, мальабсорбция и низкий ИМТ, преждевременная недостаточность яичников, связанная с назначением циклофосфамида, гипотиреоз, гиповитаминоз Д, а также системным приемом ГКС [1440].

При системных васкулитах остеопороз может возникать на фоне активности заболевания или при лечении высокими дозами ГКС. Так, при АНЦА-ассоциированном васкулите остеопороз и остеопения выявлялись у 92% женщин в постменопаузе, 64% фертильных женщин и 71% мужчин, получавших лечение ГКС. В исследовании по изучению риска переломов при гигантоклеточном артериите было показано, что он увеличен на 67% по сравнению с популяционным контролем, при этом наиболее часто выявлялись переломы позвонков. Риск переломов был выше среди пациентов, получавших более высокие дозы ГКС [1440].

Диагностика коморбидности остеопороза с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями. Для диагностики остеопороза при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях также, как и при первичном остеопорозе, следует выявить наличие хотя бы одного из следующих признаков:

— низкоэнергетические переломы, произошедшие на фоне заболевания, приема ГКС или в возрасте после 40 лет;

— низкая МПК, измеренная с помощью двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии;

— высокий 10-летний риск переломов по алгоритму FRAX у женщин после 40 лет в постменопаузе и мужчин старше 50 лет.

Наличие низкоэнергетических переломов позволяет поставить диагноз остеопороза у пациента иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями без денситометрического подтверждения при исключении всех других возможных причин. В тоже время переломы позвонков часто у больных с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями, как и в популяции, остаются не диагностированными.

При жалобах на боль в спине, наличии кифоза позвоночника, уменьшении роста на 2 см и более за последние 1-3 года или на 4 см по сравнению с 25-летним возрастом, при низкой МПК, особенно среди пациентов получающих ГКС, необходимо проводить рентгенографию позвоночника в 2-х проекциях с последующим морфометрическим анализом высот позвонков на боковом снимке. Возможно проведение морфометрии позвоночника с помощью специальной программы на рентгеновских денситометрах (Instant Vertebra Assessment — IVA или Fracture Vertebra Assessment — FVA), однако для пациентов с анкилозирующим спондилитом ее результаты могут быть не информативны в связи с выраженной оссификацией позвоночного столба и невозможностью выделения отдельных позвонков.

Денситометрическое обследование позволяет оценить МПК в поясничном отделе позвоночника (L1-L4), шейке бедренной кости и в проксимальном отделе бедра в целом. Для постановки диагноза и назначения лечения используются критерии ВОЗ: Т-критерий ⩽-2,5 SD для женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет, а для лиц, получающих ГКС более 3-х месяцев, Т-критерий <-1,5 SD. Для женщин фертильного возраста и мужчин моложе 50 лет оценка МПК проводится по Z-критерию, для диагностики низкой МПК он должен быть <-2 SD независимо от приема ГКС, при этом решение о начале антиостеопорозной терапии принимается индивидуально на основе анализа наличия других факторов, влияющих на риск возникновения переломов.

Следует помнить, что при спондилоартритах возможно завышение показателей МПК, связанное с оссификацией позвоночника, поэтому проведение денситометрического обследования в L1-L4 у этих пациентов часто не информативно, однако отдельные денситометры снабжены программой расчета TBS, который может помочь в определении риска перелома у конкретного больного.

Еще один критерий для постановки диагноза остеопороза — высокая 10-летняя вероятность переломов, рассчитанная по алгоритму FRAX, который применяется только у женщин старше 40 лет в постменопаузе и мужчин 50 лет и старше. Ревматоидный артрит и прием ГКС более 3-х мес. являются независимыми ФР, включенными в данный калькулятор, в то время как другие иммуновоспалительные ревматические заболевания не учитываются, если пациенты не принимают ГКС. При иммуновоспалительных ревматических заболеваниях алгоритм FRAX, как и при первичном остеопорозе, недооценивает риск переломов у мужчин, даже у лиц, страдающих ревматоидным артритом. У лиц, принимающих высокие дозы ГКС (⩾7,5 мг/сут.), следует использовать коэффициент пересчета, который равен для основных остеопоротических переломов 1,15.

Особенности ДН пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями включают:

— контроль основного заболевания, подавление локального и системного воспаления с использованием противоревматических препаратов;

— оценка наличия ФР остеопороза, рекомендации по изменению образа жизни;

— оценка суточной дозы принимаемых ГКС, при возможности ее снижать до минимальной эффективной вплоть до полной отмены. Использовать альтернативных способов введения ГКС, прием других иммуносупрессоров с целью снижения активности основного заболевания;

— оценка риска переломов по алгоритму FRAX проводится ежегодно при появлении новых ФР у женщин в постменопаузе и мужчин 50 лет и старше. Например, пациент начинает прием ГКС, длительность которого 3 и более месяца, что требует перерасчета 10-летней вероятности переломов;

— оценка риска падений и проведение диагностических тестов ("Встань и иди", "Встать со стула без помощи рук", "Тандем тест") ежегодно;

— измерение роста ежегодно для раннего выявления его снижения и последующего направления на рентгенографию в боковой проекции или проведение IVA/FVA;

— денситометрия 1 раз в год у женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет; у молодых мужчин и фертильных женщин, получающих терапию ГКС. При наличии программного обеспечения "TBS Insight" необходимо оценивать трабекулярный костный индекс для выявления лиц с высоким риском переломов;

— оценка уровня 25(OH)D и паратгормона, особенно у пациентов, получающих ГКС.

Особенности медикаментозной терапии остеопороза у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями:

— все пациенты должны получать 500-1000 мг кальция в зависимости от его поступления с продуктами питания и 800-2000 МЕ колекальциферола постоянно. При выявлении дефицита или недостаточности витамина Д рекомендуется сначала провести насыщение, а затем перейти на поддерживающую дозу.

— при выявлении низкоэнергетических переломов и/или остеопороза при денситометрии и/или высокого риска переломов по FRAX у женщин в постменопаузе и мужчин 50 лет и старше необходимо противоостеопоротическое лечение теми же препаратами, что и при первичном остеопорозе.

— при сопутствующем глюкокортикоидном остеопорозе применяется золедроновая кислота или деносумаб. При наличии тяжелого остеопороза с переломами позвонков лечение можно начать с терипаратида. Возможно применение альфакальцидола в качестве как монотерапии, так и в сочетании с бисфосфонатами или деносумабом, особенно у пациентов с нарушением функции почек.

— фертильные женщины, у которых начато противоостеопоротическое лечение по поводу глюкокортикоидного остеопороза, должны использовать контрацептивы, так как потенциально эти препараты могут негативно влиять на плод.

— оценивать приверженность лечению противоостеопоротическими препаратами, особенно при назначении пероральных бисфосфонатов.

Особенности реабилитации больных остеопорозом при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях

— ношение ортезов при переломах позвонков, боли в спине, возникающей на фоне осевой нагрузки.

— лечебная физкультура, умеренные силовые нагрузки для укрепления мышечного корсета.

Исходы. Неблагоприятными исходами остеопороза являются низкоэнергетические переломы, на фоне которых снижается функциональный статус и КЖ пациентов, повышается летальность. Так, было показано, что переломы занимают второе место по влиянию на функциональный статус и КЖ и третье место — на летальность среди основных коморбидных заболеваниях при ревматоидном артрите [1477].

5.2. Подагра и коморбидность

Наиболее частые варианты коморбидности при подагре. Подагра является наиболее частой причиной артрита в мире при сохраняющейся в последние десятилетия растущей заболеваемости и распространённости [1478], при которой риск ССЗ выше популяционного[140] [1479]. Вклад подагры в генез ССЗ не ограничивается ГУ и может быть связан с сопутствующей высокой активностью ксантиноксидазы, индуцирующей продукцию активных форм кислорода, и, подавляя синтез оксида азота, способствующей повреждению эндотелия [1480], а также, с системным хроническим микрокристаллическим воспалением [1481]. Уже первое крупное проспективное РКИ с участием 12 866 мужчин показало, что подагра даже независимо от ГУ является ФР острого ИМ (OR 1,26 (95% ДИ 1,14-1,40) [1482]. Анализ смертности у пациентов с подагрой и асимптоматической ГУ Тайваньского национального регистра показал HR смерти от любой причины у пациентов с подагрой в сравнении с популяцией с нормоурикемией равным 1,46 (95% ДИ: 1,12,-1,91), при асимптоматической ГУ — 1,07 (95% ДИ: 0,94,-1,22). Для смертности от ССЗ при подагре этот показатель был равен 1,97 (95% ДИ: 1,08, 3,59), для асимптоматической ГУ — 1,08 (95% ДИ 0,78, 1,51) [1483].

Подагра и ССЗ. Среди механизмов влияния подагры на риск ССЗ, поражение почек и СД2, помимо связанной с ГУ, АГ и эндотелиальной дисфункцией, — повышенное содержание окисленных ЛНП, дислипидемия и острое и/или хроническое воспаление, прямое повреждающее действие кристаллов на стенки сосудов [1484, 1485]. Хроническое микрокристаллическое воспаление, свойственное подагре, отождествляется с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, прежде всего, ИЛ-1, играющего ключевую роль в генезе атеросклероза [1486]. Именно воспаление приводит к развитию окислительного стресса и совместно с активацией ксантиноксидазы, способствует образованию свободных радикалов, которые, в свою очередь, приводят к окислению ЛНП, развитию и прогрессии атеросклероза [1487, 1488].

Подагра может увеличивать риск ишемического инсульта и атеросклеротического поражения периферических сосудов, а также связана с аортальным стенозом [1489, 1490]. Кумулятивная частота мерцательной аритмии при подагре в 2,5 раза выше (7,42% (95% ДИ 7,18-7,66)), чем в популяции (2,83% (95% ДИ 2,67-2,98)) (анализ базы данных Великобритании: 45 378 пациентов с подагрой и столько же — сопоставимый по основным параметрам контроль). Показатели общей и сердечно-сосудистой смертности при подагре намного выше популяционных значений, а одна из причин этого — недостаточное внимание к сопутствующим заболеваниям, вероятность обнаружения которых при подагре крайне высока [1491, 1492].

Подагра и обменно-эндокринные заболевания. Так, вероятность наличия СД2 у пациентов с подагрой трехкратно превышает таковую в популяции (33,1%, 95% ДИ 28,8-41,4 и 10,8%, 95% ДИ 9,9-11,8, соответственно) [1493]. Популяционные данные продемонстрировали, что АГ имеют 74% больных подагрой [1478].

Подагра и хроническая болезнь почек. Метаанализ, включивший 7 крупных исследований, показал, что подагра ассоциируется с существенным риском развития ХБП в сравнении с популяцией: для ХБП ⩾III стадии (OR 2,41 (95% ДИ 1,86-3,11)) и нефролитиаза (OR 1,77 (95% ДИ 1,43-2,19)). Распространенность ХБП ⩾III стадии при подагре составила 24% (95% ДИ 19-28), нефролитиаза — 14% (95% ДИ 12-17) [1494]. Известно, что вероятность развития АС, общей и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с подагрой в сочетании с ХБП выше популяционной: 5-летняя выживаемость больных подагрой с ХБП и без нее существенно различалась как в группе пациентов 55 лет и старше HR 1,50; 95% ДИ 1,37-1,65), так и в группе пациентов моложе 55 лет (HR 1,65; 95% ДИ 1,01-2,71) [1491, 1495].

У пациентов с подагрой выявляются чаще все компоненты МС и все его компоненты [1496]. В частности, гипертриглицеридемия выявляется у 53,7% больных (95% ДИ 42,9-64,4), что без малого вдвое больше, чем при отсутствии подагры — 27,9% (95% ДИ 25,5-30,3); различия показаны и для повышенного уровня ХС ЛНП: у 47,4% (95% ДИ 37,2-57,6) при подагре и у 36,6% (95% ДИ 34,1-39,1) в её отсутствии.

Исходя из высокого риска ССЗ у лиц с воспалительными заболеваниями, в том числе, у пациентов с подагрой, экспертным комитетом при Европейском альянсе ассоциаций ревматологов (EULAR) были сформулированы рекомендации по управлению ССР при ревматических заболеваниях [1497].

[140] WHO. Cardiovascular Diseases (CVDs). http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/.

Данные рекомендации предполагают, в том числе, необходимость тщательной оценки традиционных факторов ССР у пациентов с подагрой.

Особенности диагностики больных с подагрой и коморбидностью. Несмотря на доказанную ассоциацию подагры с атеросклерозом, риском ССЗ, высокую коморбидность, общую и сердечно-сосудистую смертность, исследований, в которых изучалась бы точность прогностических моделей ССЗ у пациентов с подагрой не проводилось.

Окончательно неясно, в какой степени повышенный риск ССЗ при подагре обусловлен повышенной распространенностью традиционных или специфических для заболевания ФР. Учитывая данный факт, рекомендовано использовать общепринятые инструменты сердечно-сосудистого прогнозирования для населения в целом: Framingham Risk Score (FRS), QRISK3 или SCORE [1497]. Тем не менее, шкалы, в которых учитывается наличие хронического системного воспаления (сывороточный уровень С-реактивного белка), например Reynolds Risk Score (RRS), предсказывают намного больший ССР, чем перечисленные выше шкалы и исследование возможности практического использования подобных прогностических моделей представляется перспективным [1498]. Кроме того, примерно в половине случаев, когда риск, оцененный по шкалам SCORE и FHS не соответствует очень высокому, УЗИ каротидных артерий выявляла наличие явных признаков атеросклероза, отождествляющихся с очень высоким риском ССЗ [1499].

Таким образом, целесообразно проведение комплексной диагностики отдельных сопутствующих подагре заболеваний вне зависимости показателей прогностических моделей ССР с целью максимально раннего выявления болезней и обменных нарушений, ассоциирующихся с риском атеросклероза и ССЗ.

Так, у всех пациентов с подагрой, независимо от тяжести заболевания, возраста и пола рекомендовано выявление ФР сопутствующих заболеваний с диагнозом подагры, включая ожирение, гипергликемию, гиперлипидемию, АГ, заболевания почек, ССЗ:

— сбор сведений о наличии семейного анамнеза подагры, СД, ССЗ.

— сбор анамнестических данных о наличии ожирения, ССЗ, ХБП, АГ.

— получение информации об образе жизни (курение, потребление алкоголя, физическая активность, особенности питания).

— исследование сывороточного уровня МК в крови, в том числе, не реже 1 раза в 6 мес. после достижения целевого уровня МК в крови (<360 мкмоль/л).

— определение ИМТ (в кг/м^2) для выявления избыточной МТ /ожирения.

— измерение АД на каждом амбулаторном приёме.

— для выявления нарушений углеводного обмена (НТГ, СД2) исследование уровня глюкозы натощак и HbA_{1c} в крови; ПГТТ в сомнительных случаях для уточнения диагноза СД2.

— проводить общий (клинический) анализ мочи, учитывая высокий риск развития ассоциированных с подагрой и сопутствующими заболеваниями патологии почек.

— для выявления нарушения функции почек исследование уровня креатинина в крови и расчет СКФ по формуле *Chronic Kidney Disease Epidemiology (CKD-EPI), в мл/мин/1,73 м^2* в специальных калькуляторах.

— УЗИ почек с целью оценки размеров, структуры почек и наличия нефролитиаза.

— исследование уровня общего ХС, ХС ЛНП и ЛВП, а также триглицеридов в крови.

— ЭКГ не реже 1 раза в год.

— ЭхоКГ при подозрении на наличие ХСН, поражения сердца, связанных с атеросклерозом.

— при наличии умеренного или высокого суммарного ССР (независимо от используемой методики оценки) проведение ультразвуковой допплерографии сонных артерий.

Особенности ДН больных с подагрой и коморбидностью. ДП пациентов с подагрой не регламентировано. Регулярный врачебный контроль необходим вплоть до достижения стойкой ремиссии подагры, которая включает в себя комбинацию всех нижеперечисленных показателей [1500]:

— общая оценка больным подагрой активности заболевания <2 баллов по 10-балльной шкале.

— отсутствие приступов артрита.

— боль из-за подагры <2 баллов по 10-балльной шкале.

— отсутствие тофусов (очаговое скопление кристаллов уратов в тканях).

— сывороточный уровень МК <360 мкмоль/л.

Оценка риска развития ССЗ, в соответствии с Приказом Минздрава России от 27.04.2021 № 404н "Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения" должна проводиться ежегодно.

Особенности медикаментозной терапии подагры у пациентов с сопутствующими заболеваниями.

— С целью снижения риска развития ССЗ, ХБП и обменных нарушений всем пациентам с подагрой необходимо, при отсутствии противопоказаний, назначение уратснижающих препаратов в дозах, необходимых для поддержания сывороточного уровня МК <360 мкмоль/л, сразу после установки диагноза подагры, независимо от частоты приступов артрита и длительности заболевания.

— Пациентам с наличием серьёзных ССЗ (например, перенесенный ранее ИМ, ОНМК, или нестабильная стенокардия) предпочтительно назначение аллопуринола, тогда как при ХБП ⩾3-4 стадии — фебуксостата.

— В первые месяцы (в среднем, 6 мес.) приёма уратснижающих препаратов целесообразно назначение симптоматической противовоспалительной терапии, препаратом выбора, учитывая благоприятное влияние на риск развития ССЗ следует отдавать низким дозам колхицина.

— При купировании острого приступа артрита у пациентов с наличием ССЗ, высокого риска их развития нужно отдавать предпочтение колхицину; у пациентов с выраженным снижением СКФ — ГКС.

— Следует по возможности избегать применения тиазидных и петлевых диуретиков из-за их негативного влияния на уровень МК в крови.

— При терапии АГ предпочтение следует отдавать лозартану и АК.

— Назначение статинов необходимо проводить в соответствии с общими принципами, предпочтение отдавать аторвастатину и розувастатину, учитывая небольшой уратснижающий эффект.

— Препаратами выбора при терапии СД 2 у пациентов с подагрой следует считать метформин и иНГЛТ-2.

— Применение низких доз аспирина для первичной профилактики ССЗ не рекомендуется.

Особенности реабилитации больных подагрой у пациентов с сопутствующими заболеваниями. Методы реабилитации пациентов с подагрой не разработаны, однако могут быть полезны образовательные программы, задача которых состоит в объяснении пациентам цели терапии подагры, заключающейся в возможности полного контроля над заболеванием и снижении риска развития и прогрессии сопутствующих заболеваний.

Исходы. Исход подагры при адекватном лечении благоприятный — достижение полной, стойкой медикаментозной ремиссии возможно у большей части больных. Неблагоприятные исходы заболевания связаны, в основном, с высоким риском общей и сердечно-сосудистой смертности.

5.3. Остеоартрит и коморбидность

Наиболее частые варианты коморбидности при ОА. ОА представляет собой наиболее распространенное хроническое заболевание, которое занимает 12-е место среди 359 специфических диагнозов, обуславливающих инвалидность [176, 1382]. Кроме того, уже давно было обнаружено, что ОА связан с более высокой смертностью от всех причин, чем в общей популяции [1501]. Распространенность сопутствующих заболеваний у людей с ОА составляет 67%, что примерно на 20% выше, чем у лиц без ОА того же возраста и пола и наиболее частой сопутствующей патологией является инсульт, МС и язвенная болезнь [1502].

Исторически ОА считался дегенеративной болезнью, связанной с возрастом и "износом" суставов, однако относительно недавние исследования показали, что это *сложное гетерогенное заболевание* с множеством генетических, конституциональных и экологических ФР, в основе которого лежит низкоинтенсивное воспаление, а ФР ОА, в свою очередь, могут увеличивать риски развития других хронических состояний [1503].

ОА и ожирение. Рост заболеваемости ОА связан как с увеличением продолжительности жизни населения, процессами старения популяции, так и с существенным ростом распространенности ожирения [1504]. Ожирение является ведущим ФР развития ОА. В ряде крупномасштабных исследований было показано, что у женщин с ИМТ 30-35 кг/м² риск развития ОА коленных суставов был выше в 4-8 раз чем при нормальных значениях ИМТ [1505, 1506].

Влияние ожирения на клиническое течение ОА установлено как в отечественных, так и зарубежных исследованиях. Так, отечественными авторами продемонстрировано, что у пациентов с ожирением хуже показатели боли, скованности, функциональной недостаточности по индексу WOMAC по сравнению с пациентами с нормальной МТ ($p<0,05$) [1507]. В исследовании, проведенном в Австралии, показано, что повышение МТ более чем на 5% в течение 2-х лет сопровождалось ухудшением всех компонентов индекса WOMAC: боль увеличилась в среднем на 27,1 мм, скованность на 18,4 мм и функциональная недостаточность на 99,3 мм [1508]. Таким образом, при ожирении ОА протекает в более тяжелой форме, характеризуется высокой интенсивностью болей в суставах, быстрыми прогрессирующими нарушениями их функций, развитием нетрудоспособности, приводящие к эндопротезированию, что способствует увеличению затрат на лечение ОА и увеличивает экономическую нагрузку не здравоохранение [1509].

Патогенетические взаимосвязи ОА и ожирения достаточно сложны. Жировая ткань представляет собой орган, выполняющий эндокринную, метаболическую и иммуно-регуляторную функции. Жировая ткань является источником множества биоактивных пептидов, иммунных клеток и медиаторов воспаления, называемых "адипокины". На сегодняшний день описано около сотни адипокинов, которые синтезируются гипертрофированными адипоцитами белой жировой ткани при ожирении. Адипокины оказывают мощное модулирующее действие на хрящ, синовиальную оболочку, кость и различные иммунные клетки [1510]. Например, лептин обладает провоспалительной ак-

тивностью за счет индуцирования действия различных цитокинов, интерлейкинов, MMPs и других медиаторов. Продемонстрировали прямые корреляции лептина с рентгенологической стадией ОА, а также с уровнями провоспалительных цитокинов, ММР-1 и ММР-3 у пациентов с ОА [1511, 1512], с клиническим течением ОА, в частности с болью в коленном суставе и тазобедренном суставе [1513]. Основываясь на этих исследованиях, повышенные уровни экспрессии лептина могут быть ФР при ОА, и его можно использовать в качестве очень чувствительного биомаркера для прогнозирования тяжести заболевания, боли и повреждения хряща.

Аномальная нагрузка, вызванная избыточной МТ, коррелирует с формированием варусной деформации коленных суставов, с тяжестью ОА коленного сустава [1514]. Ожирение связано с низкой мышечной силой и увеличивает риск развития проблем с подвижностью [1515], а мышечная слабость приводит к нестабильности суставов, усиливая эффект аномальной нагрузки на суставы, что в свою очередь способствует дисбалансу катаболических и анаболических процессов в тканях сустава, развитию воспаления и прогрессированию ОА у лиц с ожирением.

Различные метаболические нарушения при ожирении ассоциируются с инсулинорезистентностью, что обусловлено влиянием инсулина на углеводный, жировой и белковый обмен, приводя к развитию МС. Все основные составляющие МС (инсулинорезистентность, гипергликемия, гипертоническая болезнь, избыточная МТ, дислипидемия, ГУ и пр.) рассматриваются, в свою очередь, как ФР развития остеоартроза, причем тяжесть течения ОА возрастает при их сочетании [1516].

Выявлены ассоциации ОХС, ЛНП и триглицеридов с развитием и прогрессированием ОА. Продемонстрировано, что, шанс выявления дислипидемии при ОА коленных суставов увеличивался в 2,3 раза (OR=2,27, 95% ДИ 1,33-3,89, p=0,003), а при ОА суставов кистей — в 2 раза (OR=2,12, 95% ДИ 1,46-3,07, p<0,0001 [1517].

ГУ ассоциировалась с наличием остеофитов и прогрессией ОА [1518], а в синовиальной жидкости больных с ГУ были обнаружены повышенные значения ИЛ-18 и ИЛ-1β, которые способствуют деградации хряща, по сравнению с пациентами без ГУ.

Показана взаимосвязь уровня глюкозы в сыворотке крови и рентгенологическим/симптоматическим ОА коленных суставов. Гипергликемия повышала шанс наличия рентгенологического ОА в 2 раза (OR=1,95, 95% ДИ 1,08-3,59) и в 3 раза — симптоматического (OR=2,77, 95% ДИ 1,13-6,76) [1519].

Все компоненты МС как по отдельности, так и совместно могут участвовать в патофизиологии ОА, способствуя синтезу различных медиаторов воспаления (ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α и др.), нарастанию окислительного стресса и митохондриальной дисфункции, что в конечном итоге приводит к воспалению, апоптозу хондроцитов и развитию остеоартроза, который в связи с этим выделяется в определенный фенотип ОА — "метаболический" [1520].

МС утяжеляет клинические проявления остеоартроза. У больных с МС выявляются более высокие значения боли, функциональной недостаточности и утренней скованности в суставах [1521]. Снижение МТ, особенно при приеме препаратов, способствующих уменьшению веса, ведет к уменьшению клинических проявлений ОА коленных суставов: уменьшению боли и улучшению функционального состояния, улучшает КЖ пациентов.

Особенности диагностики при коморбидности ОА и ожирения. Поскольку ОА патогенетически связан с ожирением и другими метаболическими состояниями, обследование больных ОА не должно ограничиваться только оценкой суставной патологии, а требует комплексного обследования всех систем больного. Необходимо проводить диагностика ожирения на основании классификации по ИМТ.

Основным признаком МС является абдоминальный тип ожирения, который характеризуется увеличением окружности талии >80 см у женщин и >94 см у мужчин. К дополнительным критериям МС относятся АГ (АД ⩾130/85 мм рт.ст.), повышение уровня триглицеридов (⩾1,7 ммоль/л), снижение уровня ЛВП (<1,0 ммоль/л у мужчин; <1,2 ммоль/л у женщин), повышение уровня ЛНП >3,0 ммоль/л, гипергликемия натощак (глюкозы крови натощак ⩾6,1 ммоль/л), НТГ (глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах ⩾7,8 и ⩽11,1 ммоль/л). Наличие у пациента центрального ожирения и двух дополнительных критериев служит основанием для диагностики МС[141].

С целью диагностики нарушений углеводного обмена всем пациентам рекомендуется:

— обследование для выявления НГН, НТГ и СД2 в соответствии с общепринятыми рекомендациями по диагностике, включая, при необходимости, оральный ПГТТ;

— биохимический анализ крови с исследованием уровней ОХС, ЛНП, ЛВП, ТГ, креатинина, МК, АЛТ, АСТ, ГГТ, свободного и связанного билирубина; для обследования пациентов с АГ, ИБС, ХСН рекомендуется регистрация ЭКГ и/или

— ЭхоКГ[142].

Диагностика ОА у пациентов с ожирением проводится в соответствии с КР по ОА (КР "Остеоартроз" 2016 г., Минздрава России). Диагноз ОА выставляется на основании диагностических критериев (таблицы 25-27).

[141] IDF. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. 2006.

[142] Ожирение. Российская ассоциация эндокринологов, Общество бариатрических хирургов. Клинические рекомендации, 2020.

Таблица 25

Классификационные критерии ОА коленных суставов [1522]

Признаки	Оценка
Клинические критерии 1. Боль в коленном суставе большинство дней предыдущего месяц + 2. Крепитация при активных движениях 3. Утренняя скованность (⩽ 30 мин) 4. Возраст старше 38 лет 5. Костные разрастания	1, 2, 3, 4 или 1, 2, 5 или 1, 4, 5
Комбинация клинических и рентгенологических критериев 1. Боль в коленном суставе + 2. Остеофиты на рентгенограмме 3. Синовиальная жидкость, характерная для остеоартрита 4. Возраст старше 40 лет 5. Утренняя скованность (⩽30 мин) 6. Крепитация при активных движениях	1, 2 или 1, 3, 5, 6 или 1, 4, 5, 6

Таблица 26

Классификационные критерии ОА суставов кистей [1522]

Признаки	Оценка
Клинические критерии 1. Боль или скованность большинство дней предыдущего месяца 2. Костные разрастания 2-х и более суставов из 10 оцениваемых 3. Менее 2-х припухших пястно-фаланговых суставов + 4а. Костные разрастания, включающие 2 и более дистальных межфаланговых сустава 4б. Деформация 1-го и более суставов из 10 оцениваемых	1, 2, 3 и 4а или 1, 2, 3 и 4б

Таблица 27

Классификационные критерии ОА тазобедренных суставов [1522]

Признаки	Оценка
Комбинация клинических и рентгенологических критериев 1. Боль в тазобедренном суставе большинство дней предыдущего месяца + 2. Остеофиты в области бедренной головки и/или вертлужной впадины 3. СОЭ ⩽20 мм/ч (по Вестегрену) 4. Сужение суставной щели	1 + 2 других критерия из 3 (2, 3, 4)

Примечание: СОЭ — скорость оседания эритроцитов.

Особенности ДН. ДН в типичных случаях больных ОА рекомендовано осуществлять врачу первичного звена. При посещениях рекомендовано отмечать: изменения количества поражённых суставов; интенсивности боли; объёма движений в суставах; появление побочных эффектов ЛС; при необходимости изменяют режим приема ЛС, отменяют или заменяют их; выясняют, следует ли больной рекомендациям, соблюдает ли диету и режим нагрузок [1522].

Пациентам с ОА и ожирением, достигшим клинически значимого снижения МТ (⩾5% от исходной) рекомендуется удержание веса в течение 1-2 лет[143]. На этапе удержания МТ рекомендуется ежемесячное консультирование со специалистом (очное или дистанционное), регулярный контроль МТ (взвешивание не реже 1 раза в неделю), сохранение или расширение режима аэробных физических нагрузок, эукалорийное сбалансированное питание[144].

Учитывая возможность раннего развития сопутствующих заболеваний (ССЗ, АГ, СД2) при ожирении и доказанное влияние их на тяжесть ОА согласно порядку проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации отдельных групп взрослого населения необходим ежегодный скрининг высокого риска развития этих болезней.

Особенности терапии ОА у пациентов с ожирением. Алгоритмы лечение ожирения представлены в КР по ожирению[145] и в монографии "Ожирение: оценка и тактика ведения пациентов" [1523].

Основными целями терапии при ОА являются эффективное обезболивание, подавление воспаления в суставе, улучшение функциональных возможностей сустава и профилактика прогрессирования заболевания (рисунок 16).

Лечение ОА предполагает комплексный подход к ведению пациентов: использование комбинации немедикаментозных методов, ЛП (с анализом возможного влияния на коморбидность) и при необходимости хирургических вмешательств. При наличии сопутствующих заболеваний чрезмерное и необоснованное назначение ЛС без учета особенностей их взаимодействия приводит к резкому увеличению риска развития побочных эффектов терапии и ухудшения течения заболевания.

Немедикаментозные методы проводятся с учетом индивидуальных особенностей больного и включают образование пациентов: информацию о заболевании, рекомендации по изменению образа жизни, снижению МТ и необходимости выполнения физических упражнений. Регулярные занятия лечебной физкультурой приводят к уменьшению болей и улучшению движений в суставах.

— Физические упражнения при ОА должны проводиться без статических нагрузок (сидя, лежа). Альтернатива упражнения в бассейне, плавание 2-3 раза в неделю вольным стилем.

[143] Там же.

[144] Там же.

[145] Там же.

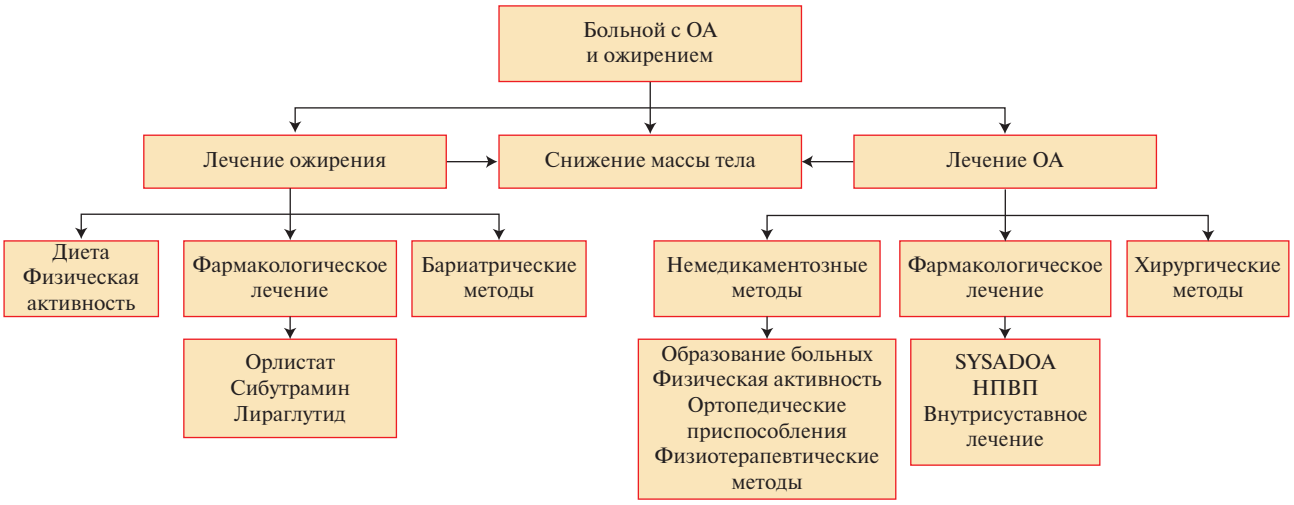


Рис. 16 Алгоритм лечения больных ОА с ожирением.
Примечание: ОА — остеоартрит, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, SYSADOA — Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis — симптоматические препараты замедленного действия в терапии остеоартрита.

— Главный принцип лечебной физкультуры — частое повторение упражнений в течение дня. Не следует делать упражнения, преодолевая боль. Выполняют упражнения медленно, плавно, постепенно увеличивая нагрузка.

— Заниматься нужно не менее 30-40 мин в день, по 10-15 мин несколько раз в течение дня.

— При избыточном весе снижение МТ не менее, чем на 5-10% за 3-6 мес.

Основной целью программ обучения является повышение эффективности проводимой терапии путем активного вовлечения пациента в лечебный процесс.

Обязательно при первичном обращении пациента в медицинское учреждение, необходимо определить нарушения биомеханики конечностей (варусная или вальгусная деформация, плоскостопие и пр.) и рекомендовать ортезы, супинаторы. Для разгрузки суставов при продвинутых стадиях ОА рекомендуется хождение с тростью в руке (противоположной пораженной конечности), использование костылей или других вспомогательных приспособлений. Физиотерапевтическое лечение можно рекомендовать с учетом показаний и противопоказаний (например, при наличии признаков воспаления в суставе предпочтительнее проведение криотерапии и т.д.) и мультиморбидности.

Основу медикаментозного лечения ОА составляют симптоматические препараты замедленного действия (SYSADOA): пероральные (хондроитин сульфат, глюкозамин, диацереин, неомыляемые соединения плодов авокадо и масел соевых бобов) и парентеральные (румалон, алфлутоп, хондроитин сульфат), которые назначаются сразу после установления диагноза. Выбор инъекционной или пероральной формы препарата SYSADOA зависит от клинической ситуации, желания пациента и решения врача. Препараты обладают анальгетическим и противовоспалительным действием, способностью замедлять прогрессирование ОА и высокой безопасностью, что особенно важно при мультиморбидности, часто сопровождающей ОА. Эффект этих ЛП реализуется через 8-12 нед. от начала лечения, но в отличие от НПВП, они обладают выраженным последействием в течение 2-4 мес. после прекращения лечения, позволяя назначать лечение прерывистыми курсами, что повышает комплаентность лечения и имеет фармако-экономическую выгоду. Эти ЛП имеют и другое преимущество: на фоне их применения уменьшается суточная потребность в НПВП вплоть до их отмены, что предотвращает развитие нежелательных явлений при лечении больных ОА [1524-1526].

Препараты SYSADOA оказывают ряд плейотропных эффектов, обусловливающих возможность применения их не только при ОА, но и при других значимых коморбидных состояниях. Например, прием глюкозамина снижает риски возникновения СД2 [1527]. В нескольких популяционных исследованиях было показано снижение риска смертности у пациентов, получающих SYSADOA: при применении глюкозамина и/или хондроэтинсульфат в течение года риск общей смертности уменьшался на 39% и летальность от кардиоваскулярных катастроф — на 65% [1528].

Таким образом, применение SYSADOA обеспечивает эффективный контроль боли и значительное улучшение функционального статуса у пациентов с ОА, а высокая безопасность и широкий спектр плейотропных эффектов позволяет применять их при наличии значимой сопутствующей патологии.

Для терапии боли рекомендуются НПВП, в том числе селективные (назначаются с учетом коморбидности, в минимально эффективной дозе и в течение ограниченного времени под контролем врача из-за риска развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ, сердечно-сосудистой системы и почек), и НПВП для местного применения, опиоиды (показаны только при неэффективности или наличии противопоказаний к применению НПВП), парацетамол (указано на его невыраженный анальгетический эффект, суточная доза не должна превышать 3 г), в/с введение препаратов гиалуроновой кислоты (можно применять многократно), ГКС имеют кратковременный симптоматический эффект и повторные инъекции могут привести к повреждению сустава и увеличению риска развития нежелательных явлений. Алгоритм назначения НПВП хорошо представлен в КР "Рациональная фармакотерапия НПВП" [1529].

При неэффективности терапевтического лечения и ухудшении КЖ проводится оперативное лечение.

Лечение заболеваний, ассоциированных с ожирением, проводится в рамках соответствующих стандартов в соответствии с КР. При этом предпочтительно назначение ЛП, не влияющих на МТ, или способствующих ее снижению[146].

Таким образом, лечение ОА основывается на комплексном подходе с использованием *немедикаментозных, медикаментозных и хирургических методов*, позволяющих снизить боль, улучшить функцию суставов, и тем самым повысить КЖ больных и с обязательным учетом индивидуальных характеристик больного и наличия сопутствующих заболеваний.

Особенности реабилитации больных ОА с сочетанной патологией. Рекомендовано обучать больных ОА правильным стереотипам повседневных движений, снижающим нагрузку на суставы; ежедневной лечебной гимнастике; правилам ношения индивидуальных ортопедических приспособлений (стелек, трости); выбору удобной обуви. Следует также ориентировать их на необходимость снижения МТ. Разрабатываются индивидуальные программы реабилитации с учетом особенностей личности, стадии ОА, локализации пораженных суставов, механизмов сопутствующих заболеваний и динамики состояния пациента.

Меры профилактики включают:

— поддержание нормальной МТ (приведение ИМТ к нормальным значениям, не больше 25 кг/м^2). Уменьшение веса на 2 единицы (по ИМТ) приводит к 50% снижению риска развития ОА коленных суставов.

— ограничение подъёма тяжестей и движений, связанных с частым сгибанием коленных суставов, уменьшает риск развития ОА коленных суставов, а подъёмов по лестнице — уменьшает риск развития ОА тазобедренных суставов.

— тренировка четырёхглавой мышцы бедра снижает риск рентгенологических и клинических проявлений ОА коленных суставов у женщин, поскольку при слабости четырёхглавой мышцы бедра уменьшается её способность распределять нагрузку в суставе и поддерживать его стабильность.

— повреждение коленных суставов в молодом возрасте увеличивает риск возникновения ОА в более позднем периоде жизни, поэтому необходима профилактика травм, в том числе спортивных: разработка режима тренировок спортсменов с градуированной нагрузкой, применение специальных устройств, защищающих суставы при нагрузках. Лицам, с травмами конечностей в анамнезе, рекомендуют проведение первичной профилактики: снижение избыточного веса тела, поддержание нормальной МТ (ИМТ не >25 кг/м^2) и тренировка четырёхглавой мышцы бедра.

— коррекция нарушенной биомеханики сустава: использование ортезов, супинаторов.

5.4. Коморбидность остеоартрита и остеопороза

ОА и остеопороз, по определению ВОЗ, относятся к наиболее распространенным болезням пожилого возраста, и частота их возрастает по мере старения населения практически во всех странах мира. Эти два заболевания при отсутствии осложнений сами по себе не приводят к смерти (имеется в виду остеопороз без переломов), поэтому накапливаются при увеличении возраста. ОА в 50-летнем возрасте диагностируется примерно у 10% женщин, а к 75 годам эта цифра возрастает до 50%. В России, по данным последнего эпидемиологического исследования, распространенность ОА коленных и (или) тазобедренных суставов составила 13% среди населения старше 18 лет [1531]. Несмотря на противоречивые данные, была показана относительно высокая частота сочетания ОА и остеопороза, достигающая 20,7-31% [1531], и общность некоторых патогенетических процессов этих заболеваний. Оба заболевания генетически детерминированы и чаще встречаются у женщин постменопаузального возраста.

ОА и остеопороз являются метаболическими заболеваниями и в развитии этих патологий имеет значение дефицит эстрогенов и витамина Д. Остеопороз представляет собой хроническое заболевание, в основе которого лежит нарушение ремоделирования костной ткани, иными словами нарушение баланса остеокласт-опосредованной резорбции и остеобласт-опосредованного формирования

[146] Там же.

Таблица 28

Остеоартрит и остеопороз: сходства и различия

	Остеоартрит	Остеопороз
Определение	метаболическое заболевание хряща и субхондральной кости	метаболическое заболевание костей
Патогенез	Нарушение анаболизма и катаболизма хрящевой ткани (баланса между хондроцит-опосредованным синтезом и деградацией) и ремоделирования субхондральной кости	Нарушение ремоделирования костной ткани (баланса остеокласт-опосредованной резорбции и остеобласт-опосредованного формирования)
Частота в популяции	Около 10-50% (>65 лет)	Около 30% (>50 лет)
Осложнения	Нарушение функции суставов	Переломы
Строение тела	Гиперстеники	Нормостеники или астеники
Размер кожной складки и мышц	Больший	Меньший
Мышечная сила	Повышена	Снижена
Масса тела	Избыточная	Недостаточная
Женский пол	+	+
Пожилой возраст	+	+
Генетическая предрасположенность	+	+
Дефицит эстрогенов	+/-	+
Дефицит витамина Д	+	+
МПК	Чаще нормальная/повышена	Снижена
Механические свойства кости	Повышены	Снижены
Биохимические маркеры костной резорбции (ПИР, Д-ПИР)	Повышены	Повышены
Риск переломов	?	Повышен

Примечание: МПК — минеральная плотность кости.

кости. ОА — это медленно прогрессирующее гетерогенное заболевание, имеющее многофакторную природу и имеющее циклическое течение, при котором период активного заболевания сменяется периодом ремиссии. При ОА поражаются все суставные ткани, включая хрящ, субхондральная кость, мениски и околосуставные мягкие ткани, такие как синовиальная оболочка. ОА рассматривается как воспалительное заболевание, которое вызывается и поддерживается не только провоспалительными цитокинами, продуцируемыми различными клетками тканей сустава (хондроциты, синовиоциты и др.), но и адипоцитокинами жировой ткани. Воспаление при ОА является инициирующим фактором и определяющим более быструю прогрессию деструкции хряща.

В настоящее время появляется все больше доказательств ведущей роли субхондральной кости в дебюте и прогрессировании заболевания [1532]. ОА сопровождается нарушением ремоделирования субхондральной кости, заключающимся в усилении костной резорбции на ранних стадиях и повышении костеобразования в дальнейшем. Данный факт доказан не только в экспериментальных исследованиях, но и у больных гонартрозом, у которых зафиксировано достоверное снижение МПК в субхондральных участках бедренной и большеберцовой костей на ранних стадиях заболевания при денситометрическом исследовании. Более того, с помощью гистоморфометрии удалось установить, что процесс костеобразования и утолщения субхондральной кости, наблюдаемый на поздних стадиях ОА, не всегда сопровождается повышением ее минерализации. Это обусловлено увеличением объема остеоидного матрикса со снижением содержания минеральных веществ [1533]. Основные характеристики ОА и остеопороза, обуславливающие сходства и различия заболеваний, представлены в таблице 28.

В научных работах были продемонстрированы противоречивые результаты в отношении связи МПК с рентгенологической стадией, размером остеофитов, изменениями в субхондральной кости. МПК осевого скелета при ОА в большинстве случаев повышена.

В ряде исследований были получены другие данные: у больных с ОА коленных и т/бедренных суставов в возрасте 51-80 лет наблюдалась более высокая скорость снижения МПК в проксимальных отделах бедренной кости за период наблюдения 2,6 лет [1534]. Помимо этого, существуют данные лабораторных исследований, доказывающие, что изменения в костной ткани при ОА во многом схожи с таковыми при остеопорозе, в частности, повышение уровня маркеров костной резорбции в моче (N- и С-концевого телопептида коллагена I типа) у больных с прогрессирующим течением ОА в проспективном 4-летнем исследовании [1535].

Изменения в ремоделировании костной ткани свойственны не только остеопорозу, но и ОА и являются общими звеньями патогенеза заболеваний, в который вовлечены ряд системных остеотропных гормонов: паратиреоидный гормон, кальцитонин, соматотропный гормон, тиреоидные и половые гормоны. Паратиреоидный гормон увеличивает образование остеобластов из клеток-предшественников и повышает их функциональную активность, усиливает пролиферацию хондроцитов в пластинке роста, а также оказывает дозозависимое стимулирующее действие на синтез коллагена и протеогликанов. Кроме паратиреоидного гормона, пролиферацию и дифференцировку остеобластов и хондроцитов стимулирует соматотропный гормон, эстрогены, а ИЛ-1, -6, -11 и ФНО-α, способствуя созреванию и активации остеокластов и повышению костной резорбции; ИЛ-4, -10, -13, антагонисты рецептора ИЛ-1 и интерферон-γ оказывают противоположный эффект.

Кроме того, существуют различия в интенсивности процессов костного ремоделирования на разных стадиях ОА, так степень усиления костной резорбции способна оказать влияние на скорость прогрессирования ОА [1584]. Предпринимаются попытки выявить факторы, способные дискриминировать больных ОА по характеру течения заболевания. Ряд авторов считает, что ключевую роль в этой дискриминации играет триада из семейства ФНО-α — OPG, RANK и RANKL — цитокины, участвующие в дифференциации и функционировании остеокластов [1536]. RANKL экспрессируется на различных клетках — стромальных, остеобластах и хондроцитах. Исследования показали существование различий в функциональной активности остеобластов при ОА и остеопорозе: остеобласты при остеопорозе секретировали достоверно большее количество RANKL ($p<0,05$) по сравнению с группой ОА. Установлено, что остеобласты субхондральной кости при ОА могут быть разделены на 2 типа в зависимости от соотношения OPG/RANKL. Клетки с низким индексом OPG/RANKL преобладают в подгруппе больных с усиленной костной резорбцией, а с высоким индексом — в подгруппе с преобладанием костеобразования. При гистологическом исследовании субхондральной кости в подгруппе с низким индексом OPG/RANKL было зафиксировано уменьшение толщины субхондральной кости, а во второй подгруппе — ее утолщение. Данный факт помогает понять различия в течении ОА, а используемый в исследовании индекс потенциально способен стать предиктором прогрессирования заболевания.

Особенности диагностики коморбидности ОА и остеопороза. Диагноз ОА возможно установить на основании клинической картины, тщательного сбора жалоб и анамнеза с помощью классификационных критериев Американской коллегии ревматологов, а также комбинации клинических и рентгенологических критериев[147].

Основным инструментальным методом диагностики ОА является *стандартная рентгенография* и ведущими рентгенологическими признаками считается сужение суставной щели, наличие остеофитов, склероз и кисты субхондральной кости. Дополнительными визуализирующими методами ОА являются МРТ, КТ и УЗИ суставов, которое используется для диагностики синовита и уточнения степени вовлечения мягких тканей. Для диагностики остеопороза рентгенография не используется ввиду низкой чувствительности метода и применяется только для идентификации переломов.

Исследовать микроархитектуру субхондральной кости при ОА возможно с помощью микро-КТ (microCT). Особенность трабекул при ОА является их пластинчатая структура, в отличие от стержнеобразной, характерной для остеопороза [1537]. Однако micro-КТ в настоящее время не применяется в клинической практике, а используется только с научными целями.

Диагностика генерализованного остеопороза у пациентов с ОА проводится в соответствии с КР по остеопорозу[148]. В связи с тем, что остеопороз может протекать многие годы бессимптомно и проявляться уже переломами, диагноз устанавливается на основании следующих признаков:

— низкоэнергетические переломы.

— высокий 10-летний риск переломов (FRAX) у женщин после 40 лет в постменопаузе и мужчин старше 50 лет.

— низкая МПК, измеренная с помощью ДРА.

При осмотре пациента необходимо обращать внимание на снижение роста на 4 см в течение жизни и на 2 см в течение последнего года, что позволяет подозревать наличие переломов позвонков и направить пациента на дополнительное исследование: стандартную рентгенографию или МРТ.

Для оценки прогрессирования ОА и остеопороза можно использовать маркеры костной резорбции (N-терминальный телопептид коллагена II типа -NTX и С- терминальный телопептид коллагена II типа, повышение концентрации которых в сыворотке крови или моче свидетельствует об ухудшении обоих заболеваний или неэффективности проводимой терапии [43].

Особенности профилактики и ДН. Чтобы снизить риск развития ОА и остеопороза следует:

— достаточно двигаться, избегать малоподвижного образа жизни;

[147] Клинические рекомендации по диагностике и лечению первичного остеоартрита, 2022 г.

[148] Остеопороз. Клинические рекомендации Минздрава России, 2021.

— рационально, сбалансированно питаться;

— контролировать МТ, избегая ожирения и, наоборот, низкой МТ (<20 кг/м^2);

— ограничивать подъем тяжестей и избегать изнуряющих физических нагрузок;

— проводить профилактику травм, в том числе спортивных;

— проводить своевременную коррекцию врожденных и приобретенных деформаций и заболеваний костно-суставного аппарата (плоскостопия, артритов, травм);

— своевременно диагностировать и проводить лечение соматических заболеваний, влияющих на гормональный статус, процессы обмена веществ и снижение костной массы (СД, патология щитовидной железы, МС).

ДН в типичных случаях больных ОА и остеопорозом рекомендовано осуществлять врачу первичного звена [47]. В отношении ОА при посещениях рекомендовано отмечать: изменения количества поражённых суставов; интенсивности боли; объёма движений в суставах; появление побочных эффектов ЛС; при необходимости изменяют режим приема ЛС, отменяют или заменяют их; выясняют, следует ли больной рекомендациям, соблюдает ли диету и режим нагрузок. При наличии противопоказаний к применению НПВП или недостаточного ответа на проводимую терапию врачу первичного звена необходимо направить пациента на консультацию к врачу-ревматологу. Также при ДН необходимо мониторировать нарушения биомеханики конечностей (варусная или вальгусная деформация, плоскостопие и др.) и рекомендовать ортезы, супинаторы. Кроме того, деформации конечностей могут способствовать увеличению склонности к падениям и развитию переломов при сочетании ОА и остеопороза. Для разгрузки суставов при поздних стадиях ОА и устойчивости походки рекомендуется хождение с тростью в руке (противоположной пораженной конечности), использование костылей или других вспомогательных приспособлений.

Особенности медикаментозной терапии при сочетании ОА и остеопороза. При сочетании ОА и остеопороза необходимо назначать комбинации фармакологических и нефармакологических методов лечения, направленных на улучшение состояния суставов и костной ткани сразу же после установления диагнозов. В частности, при ОА назначается базисная (симптоматические препараты замедленного действия — SYSADOA) и симптоматическая (НПВП) терапия. SYSADOA назначаются на длительный период времени, в общей сложности не менее 2-х лет. При остеопорозе рекомендуются антирезорбтивные или анаболические средства в зависимости от тяжести заболевания и наличия переломов, и продолжительность лечения составляет не менее пяти лет для пероральных бисфосфонатов и 3-х лет для перентеральных и деносумаба.

Общие звенья в патогенезе ОА и остеопороза послужили предпосылкой для поиска новых путей терапии ОА, в частности, препаратов, точкой приложения которых являлась бы не только хрящевая, но и костная ткань. В ряде исследований показаны возможности применения антиостеопоротических препаратов для лечения ОА, что связано, с одной стороны, влиянием их на метаболизм субхондральной кости, а с другой, наличием у этих препаратов хондропротективных свойств [1538]. К таким препаратам относятся бисфосфонаты [1539] и стронция ранелат [1540]. Однако применение стронция ранелата значительно ограничено из-за повышения ССР (см. раздел "Коморбидность остеопороза с сердечно-сосудистыми заболеваниями"). Назначение антиостеопоротических препаратов должно сопровождаться приемом препаратов кальция и витамина Д в дозировках, указанных в КР[149].

Ранее сообщалось, что хондроитин сульфат способен вмешиваться в метаболизм субхондральной кости, вызывая мобилизацию фибрина, липидов и депозитов ХС в субхондральных кровеносных сосудах. Для глюкозамина сульфата наличие подобных свойств пока не доказано.

У пациентов с ОА было показано, что снижение веса на 1%, особенно в сочетании с лечебной физкультурой вызывает уменьшение боли, улучшение функционального состояния суставов, позитивно влияет на структурные изменения в хряще и биохимические маркеры обмена хряща и кости, а также снижает риски тотального эндопротезирования коленного сустава на 2% [1541].

Помимо базисной терапии и НПВС пациентам с ОА практически сразу назначается физиотерапевтическое лечение. При этом тот или иной метод физиотерапии выбирается персонифицировано с учетом показаний, противопоказаний (например, при наличии признаков воспаления в суставе предпочтительнее криотерапия и т.д.) и мультиморбидности. При остеопорозе физиотерапевтические методы не используются из-за отсутствия эффекта на костную ткань.

Особенности реабилитации больных ОА и остеопорозом:

— Рекомендовано обучать больных правильным стереотипам повседневных движений, с одной стороны, снижающим нагрузку на суставы, а с другой стороны, обеспечивающим нагрузку костной ткани; ежедневной лечебной гимнастике; правилам ношения индивидуальных ортопедических приспособлений (стелек, трости) и ортезов (корсетов и протекторов бедра); выбору удобной обуви. Следует также ориентировать их на поддержание МТ в интервале от 24 до 27 кг/м^2.

[149] Там же.

— Реабилитация пациентам с остеоартритом и остеопорозом требуется после перенесенного перелома и основным методом восстановительной медицины в данной ситуации являются дозированные физические тренировки (изометрические упражнения и силовые нагрузки), которые надо проводить под непосредственным наблюдением врача — специалиста по лечебной физкультуре. В последующем упражнения можно выполнять в домашних условиях по индивидуальному плану при самоконтроле, но с обязательными периодическими осмотрами больного участковым врачом и консультированием специалистом по лечебной физкультуре.

— После хирургического лечения перелома и оперативного вмешательства на пораженном суставе рекомендована ранняя активизация пациентов (желательно уже на 1-2 сут. после операции) и лечение основного заболевания, приведшего к перелому и эндопротезированию для предупреждения новых переломов, прогрессирования ОА и улучшения прогноза реабилитации[150].

Исходы. Неблагоприятными исходами остеопороза являются низкоэнергетические переломы, а ОА — снижение функциональной активности, появление склонности к падениям, временная и стойкая потеря трудоспособности. В результате осложнения остеопороза — переломы, особенно перелом шейки бедра, и прогрессирование стадии ОА значительно ухудшают КЖ пациентов, являются лидирующими причинами инвалидизации населения, увеличивают количество госпитализаций в связи с необходимостью эндопротезирования и повышают риск смерти.

[150] Там же; Клинические рекомендации по диагностике и лечению первичного остеоартрита, 2022 г.

ГЛАВА 6
Коморбидность в пожилом и старческом возрасте

Приоритетные государственные проекты в РФ, такие как Национальный проект "Демография", Федеральный проект "Старшее поколение", ставят целью достижение средней продолжительности жизни 78 лет и здоровой жизни — 67 лет.

Мероприятия проектов основаны на комплексном подходе, включающем не только медицинские и социальные аспекты старения, но и образовательные, биологические, экономические, административные и др. факторы, направленные наряду с профилактикой преждевременного старения, на продление периода активного долголетия и повышение КЖ граждан старшего поколения.

Определяющим фактором КЖ этой категории лиц является многогранность последствий старения, в частности развитие, так называемых, *возраст-ассоциированных заболеваний*. Действительно, у одного пациента старше 60 лет, вступившего в категорию пожилого возраста, обнаруживается в среднем 4-5 ХНИЗ, многие из них могут быть предотвращены или наступить позже благодаря здоровому образу жизни. Важно понимать, что потеря способности, обычно ассоциируемая со старением, лишь слабо связана с фактическим возрастом человека, а "типичного" пожилого человека не существует.

Традиционно полагают, что ведение пациентов пожилого и старческого возраста — прерогатива врачей-гериатров. Однако вопросами лечебной и профилактической геронтологии и гериатрии должны владеть все специалисты, занимающиеся ведением пациентов такого рода, которые зачастую обращаются к врачам-терапевтам, ВОП и специалистам узкого профиля. Ведение таких пациентов — действительно сложный процесс, требующий специальных знаний, при этом далеко не все медицинские специалисты учитывают возрастную специфику пациентов.

Существует проблема для пациентов пожилого и старческого возраста, связанная с узкоспециализированным подходом при решении различных патологических состояний по отдельности, что может приводить к полипрагмазии, ненужным вмешательствам и ненадлежащей помощи [1542, 1543].

Одна из наиболее значительных проблем старения связана с широким многообразием состояний здоровья и функционального статуса, с которыми сталкиваются пожилые люди. Эти состояния отражают неявные физиологические изменения, происходящие с течением времени и имеющие лишь отдаленную связь с хронологическим возрастом [1544]. На биологическом уровне старение связано с постепенным аккумулированием самых разнообразных повреждений на молекулярном и клеточном уровнях [1545]. Со временем эти повреждения приводят к постепенному уменьшению физиологических резервов и к повышенному риску многочисленных болезней, а также к общему снижению индивидуальной жизнеспособности. Эти изменения не являются линейными или последовательными и имеют лишь слабую связь с количеством прожитых человеком лет [1545].

По мере старения происходит ряд глубинных физиологических изменений и помимо ХНИЗ, возрастает риск развития связанных с возрастом потерь слуха, зрения и движения, а также когнитивных нарушений/деменции.

Кроме того, слишком упрощенно было бы рассматривать бремя каждого состояния отдельно, так как старение также связано с повышенным риском наличия одновременно более чем одного хронического состояния — мультиморбидности[151].

В результате разноплановой динамики глубинных физиологических изменений, болезни и мультиморбидности в пожилом возрасте возникают другие состояния здоровья, которые не охвачены традиционными классификациями болезней. Такие состояния могут быть хроническими (например, старческая хрупкость, распространенность которой у людей старше 65 лет может составлять ~10%) [1546], или острыми (например, делирий, который может быть результатом многочисленных детерминант, являющихся столь же многообразными, как и побочные эффекты ЛС или хирургических операций) [1547].

6.1. Наиболее частые варианты коморбидности у пациентов пожилого и старческого возраста

Коморбидность наблюдается у подавляющего большинства пожилых пациентов. В настоящее время, согласно различным исследованиям, число хронических заболеваний колеблется от 2,8 у больных в возрасте 18-44 лет; до 6,4 у пациентов >65 лет, причем ⩾3 хронических заболеваний имеют от 30% до 80% пациентов старшей возрастной группы [1548, 1549].

В сложившейся ситуации пациенты старшей возрастной группы требуют специального мультидисциплинарного подхода. Основное бремя в лечении таких больных ложится на врачей "первой линии" амбулаторно-поликлинической службы [3, 4].

[151] National Guideline Centre. Multimorbidity: clinical assessment and management. London (UK): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2016 Sep 21. 23 p. (NICE guideline; no. 56).

Как сказано выше, число коморбидных пациентов существенно связано с возрастом. Результаты 10-летнего исследования показали, что около 50% пожилых пациентов с артритом имели АГ, 20% — ССЗ, 14% — СД и 12% — психические расстройства, >60% пациентов с БА страдают артритом, 20% — ССЗ и 16% — СД. Среди пациентов с ССЗ 60% имели артрит, 20% — СД и 10% — БА [1550]. Наибольшее количество госпитализаций, связанных с ССЗ, приходится на лиц старше 65 лет. В большинстве случаев причиной смерти после 75 лет являются именно ССЗ [1551].

Сочетание двух и более заболеваний увеличивается с 10% в возрасте до 19 лет до 80% у лиц 80 лет и старше [1552]. У 72,4% пациентов, перенесших ишемический инсульт, имелась ИБС, у 23% — ИМ, у 35,5% — ФП, у 26,5% — СД. В зарубежных исследованиях 1-4 сопутствующих заболевания выявляли у 70-75% пожилых [1553-1555].

В популяционном исследовании, проанализировавшем 17 заболеваний, был продемонстрирован сложный паттерн мультиморбидности и коморбидности в пожилом возрасте, который авторы подразделили на несколько кластеров (сосудистый, метаболический, нейродегенеративный, ментальный в сочетании с другим кластером, и мышечно-скелетный в сочетании с другим кластером) [1555].

Гериатрические синдромы. В свою очередь, коморбидность, особенно АГ, СД, деменция, ХОБЛ, ХСН, ИБС, ФП, рак и дисфункция щитовидной железы способствуют развитию гериатрических синдромов (головокружение и высокий риск падений, когнитивные дисфункции, депрессия, анемия, недержание мочи, нарушения сна и др.) [1556].

Депрессии. Особое внимание следует уделять профилактике и лечению депрессии, которая отрицательно влияет на исход многих соматических заболеваний, включая ССЗ и СД, и часто развивается у пожилых на фоне социальных проблем (одиночество, бедность, зависимость от помощи посторонних лиц и др.) [1557, 1558].

Цереброваскулярная патология. Также очевидно, что любое соматическое заболевание в пожилом возрасте коморбидно цереброваскулярной патологии, что, соответственно, затрудняет раннюю диагностику и терапию.

"Возрастной мозг" становится более уязвимым к ишемическим и нейродегенеративным процессам, поэтому наличие коморбидных заболеваний у пациентов с цереброваскулярной патологии требует верного выбора алгоритма диагностики и лечения.

С возрастом изменяются функции всех органов и систем, в том числе, и вестибулярного аппарата, отвечающего за равновесие, поступательное перемещение тела. В результате дегенеративных изменений вся система перестает адекватно реагировать на смену ориентации в пространстве: появляется шаткость во время ходьбы, теряется равновесие, при смене положения тела возникает головокружение.

Согласно эпидемиологическим данным, распространенность вестибулярных расстройств достигает 30% среди лиц старше 60 лет, при этом прослеживается четкая тенденция к ее увеличению с возрастом, достигая 50% в группе лиц старше 70 лет. Социальная значимость вестибулярных нарушений обусловлена их значительным влиянием на КЖ. ~80% пациентов, страдающих сильным или умеренно выраженным головокружением, отмечает необходимость постоянного обращения к врачу, а также существенное ограничение ежедневной активности [1559, 1560].

Головокружение и нарушения равновесия у лиц пожилого возраста являются причиной падений, нередко приводящей к травмам, переломам, и, как следствие, к инвалидности и даже смерти. По данным ВОЗ падения являются важной проблемой общественного здравоохранения для всех без исключения стран мира. Ежегодно в мире в результате падений происходит 424 000 случаев смерти, из них порядка 20% отмечается в возрастной группе от 60 лет, 26% — от 70 лет, 34% — от 80 лет[152].

Основными причинами головокружений и нарушения равновесия у лиц пожилого возраста являются доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, болезнь Меньера, инсульт и ТИА [1561], которые диагностируются после определения места повреждения (патология периферического вестибулярного аппарата или центральное повреждение) и характера повреждения (отолитиаз, вестибулярный нейронит, вестибулярная мигрень, гидропс лабиринта, невринома слухового нерва, инсульт в вертебробазилярной системе и др.), а также остеохондроз шейного отдела позвоночника.

Саркопения — это мультиэтиологичный синдром со сложным патогенезом, в котором эндокринные факторы играют одну из ведущих ролей.

Полагают, что наряду с увеличением числа пожилых людей в мире возрастет и распространенность саркопении — на 70% (до 32 млн человек к 2045 г.). Наиболее изученным следствием саркопении является увеличение смертности. Так, метаанализ 17 исследований показал, что риск смерти в четыре раза, а снижения функциональных возможностей мышц или инвалидности в три раза выше у пациентов с саркопенией, чем у лиц того же возраста без данной патологии [1562].

Саркопения часто встречается в клинической практике [1563]. Многие заболевания, как острые, так и хронические, сопровождаются непреднамеренной потерей МТ. Причины развития

[152] Всемирная организация здравоохранения. Падения: основные факты. 2021 г. who.int. https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/falls.

саркопении разнообразны. Она может возникнуть вследствие естественных инволютивных (старческих) изменений в организме, длительного голодания, нарушений питания, мальабсорбции и т.п. Саркопения обычно наблюдается при нескольких физиологических и патологических процессах, включая старение, малоподвижность, хронические заболевания, прогрессирование рака и дефицит питательных веществ [1564].

Концепция саркопении активно изучается при ХНИЗ [1565-1567]. Прогрессирующая потеря мышечной массы и сопутствующее снижение мышечной силы связаны с рядом ХНИЗ, особенно сопровождающихся ХСН [1568], СД2 [1563, 1569-1571], нейродегенеративными заболеваниями (болезнь Альцгеймера, Паркинсона и др.), различные виды онкологической патологии. Так, в ряде исследований показана высокая распространенность саркопении среди больных с паранеопластическими процессами (15-50%), заболеваниями печени (30-45%) [1566], СД [1572, 1573], при потере физической независимости [1574], снижении когнитивных функций и депрессии [1575]. Закономерно, что развитие саркопении сопровождается более низким КЖ [1576] и смертностью от всех причин [1568].

Этиологически саркопению разделяют на *первичную и вторичную*. Первичную саркопению рассматривают в рамках возрастных изменений мышечной ткани, вторичную — как следствие других заболеваний и патологических состояний (онкологической патологии, СД2, ХСН, гиподинамии и прочего, а также вследствие приема некоторых ЛП) [1577]. Саркопения рассматривается как первичная (или возраст-ассоциированная) в том случае, когда исключены другие причины, кроме старения организма.

Таким образом, по современным представлениям, снижение массы, силы и функции скелетной мускулатуры — мультифакториальное состояние, являющееся не только закономерным исходом физиологического старения, но и важным компонентом множества патологических, в том числе коморбидных состояний [1578].

Старческая астения. Еще один серьезный возраст-ассоциированный синдром (ССА), характеризующийся снижением биологического резерва. Его развитие связано со снижением функции различных физиологических систем организма, что делает пожилого человека уязвимым перед любым стрессовым воздействием [1579]. В различных странах Европы распространенность ССА среди людей в возрасте 65 лет и старше без инвалидности, проживающих самостоятельно, составляет от 4 до 14%. Чаще старческая астения встречается у пациентов с ССЗ, и эти два состояния взаимно отягощают друг друга: у пожилых пациентов при наличии старческой астении выше риск сердечно-сосудистых событий, а у тех, кто имеет явные или субклинические ССЗ, выше риск ухудшения функционального статуса [1580].

Концепция старческой астении была предложена в начале 2000-х годов для характеристики состояния истощения внутренних резервов организма, позволяющая прогнозировать высокий риск смерти и других неблагоприятных исходов у людей пожилого и старческого возраста [1581, 1582].

Развитие старческой астении сопровождается снижением физической и функциональной активности, адаптационного и восстановительного резерва организма, повышает риск развития неблагоприятных исходов – госпитализаций в 1,2-1,8 раз, развития функциональных дефицитов в 1,6-2,0 раза, смерти в 1,8-2,3 раза, физических ограничений в 1,5-2,6 раз, падений и переломов в 1,2-2,8 раз [1583].

К ФР развития старческой астении помимо возраста относятся: низкий уровень физической активности, плохое питание, депрессия, полипрагмазия, социальные факторы (низкий уровень дохода, одинокое проживание, низкий уровень образования). Большая часть пациентов с ССА имеют несколько хронических заболеваний. Выявлены ассоциации старческой астении с ССЗ – АГ, ИБС, ХСН, а также с СД, ХБП, заболеваниями суставов и нижних отделов дыхательных путей, онкологическими заболеваниями [1584].

ССА *не является неотъемлемой частью процесса старения*, а рассматривается как его неблагоприятный вариант. При развитии СА значительно повышается уязвимость пожилых людей к действию неблагоприятных факторов, в качестве которых может выступить, например, острое заболевание или травма, смена лечения или оперативное вмешательство [1585].

По данным зарубежных исследований, распространенность старческой астении среди проживающих дома людей 65 лет и старше в среднем составляет ~10,7%, преастении – 41,6% [1546]. Распространенность старческой астении увеличивается с возрастом, достигая среди лиц 85 лет и старше 26,1%. ССА достоверно чаще диагностируется у женщин, чем у мужчин. В домах престарелых распространенность старческой астении достигает 52,3% [1586].

Среди пациентов поликлиник Москвы аналогичной возрастной категории распространенность старческой астении составляет от 4,2 до 8,9%, преастении – от 45,8 до 61,3% [1587].

Для больных с наличием ССА характерно повышение порога болевой чувствительности за счет развития гипоксии, которая может быть обусловлена несколькими заболеваниями, имеющимися у больного, и носить нередко смешанный характер [1588]. В связи со сниженной болевой чувствительностью, характерной для этих болезней, при при-

ступе стенокардии эмоциональная окраска неяркая, боль незначительной интенсивности в виде тяжести за грудиной или вовсе отсутствует. При проведении инвазивных процедур пациенты с ССА имеют больший риск развития неблагоприятных исходов. Кроме того, повторное незапланированное интервенционное вмешательство у таких больных встречается в 2-9 раз чаще, чем у пациентов среднего или того же возраста, но без ССА [1589].

Наиболее значимыми признаками старческой астении являются непреднамеренное снижение веса на 4,5 кг и более за прошедший год, падения, недержание мочи, развитие делирия, деменция, зависимость от посторонней помощи, значительное ограничение мобильности [1590].

Однако симптомы, присущие старческой астении, могут быть также и проявлениями ХНИЗ. Непреднамеренная потеря веса, снижение мышечной силы и мобильности, снижение физической активности и повышенная утомляемость могут встречаться при онкологических, ревматологических, эндокринных заболеваниях, при сердечной и почечной недостаточности, некоторых неврологических заболеваниях (например, при болезни Паркинсона) [1591].

Согласно исследованию Veteran Affairs у лиц 65 лет и старше (США) наличие синдрома хрупкости ассоциировалось с увеличением риска сердечно-сосудистой смерти, инсульта и ИМ [1592].

Международное кардиологическое сообщество в рекомендациях и консенсусах 2021 г. стало выделять пожилых пациентов с ССА в особую группу, рекомендации по которым прописываются отдельно [454, 1593].

Таким образом, у пожилого пациента, помимо возраста, присутствуют и другие факторы, ухудшающие прогноз, такие как коморбидность, гериатрические синдромы [1594], депрессия [1595] и когнитивные нарушения [1596], зависимость от посторонней помощи в повседневной жизни.

6.2. Особенности ведения пациентов пожилого и старческого возраста с мультиморбидностью

Особенность диагностики. Врачи-терапевты, участковые врачи, ВОП, а также врачи-специалисты амбулаторно-поликлинических отделений МО, центров здоровья и отделений медицинской профилактики при ведении пациентов пожилого и старческого возраста зачастую сталкиваются с проблемами, характерными для этого возраста и требующими особого подхода к решению или устранению препятствий [1597].

В этой возрастной группе населения нередко отмечают стертость клинических проявлений ряда болезней, что затрудняет их диагностику. В пожилом, и особенно в старческом возрасте структура заболеваемости значительно изменяется за счет уменьшения числа острых заболеваний и увеличения числа болезней, связанных с прогрессированием хронических патологических процессов. Эксперты рекомендуют учитывать следующие особенности заболеваемости пожилых: множественные патологические состояния; неспецифическое проявление болезни; быстрое ухудшение состояния, если не обеспечено лечение; высокая частота осложнений, вызванных болезнью и лечением; необходимость реабилитации.

При анализе анамнестических сведений необходимо критическое отношение к диагнозам, установленным ранее, учитывая трудности и проблемы диагностики в этой группе пациентов. Ввиду высокой распространенности полипрагмазии рекомендуется тщательный сбор информации касательно ЛП, принимаемых пациентов. Крайне важен также и социальный анамнез для понимания обеспечения ухода, бытовых условий и функциональных способностей пациента.

При назначении пациентам с мультиморбидностью исследований и лечения необходимо тщательно взвесить все риски и преимущества методов, рекомендованных для диагностики и лечения отдельных заболеваний и состояний на индивидуальной основе, обсудить риски и преимущества с пациентом, учитывая его предпочтения.

Такой принцип необходимо использовать, если у человека имеется одно из следующих состояний/проблем:

— трудность с выполнением рекомендаций по лечению или повседневной деятельности;

— необходимость постоянного постороннего ухода, необходимость в нескольких видах помощи (медицинская, возможно мультидисциплинарная, +социальная помощь);

— имеются хронические/рецидивирующие физические и психические заболевания/состояния;

— наличие "хрупкости" (немощности);

— часто возникает потребность в незапланированной или неотложной помощи;

— необходимость полифармакотерапии[153].

Национальные рекомендации по мультиморбидности (NICE) для оценки риска неблагоприятных событий (незапланированная госпитализация или необходимость организации ухода в доме престарелых/отделении ухода за хронически больными) предлагают использовать следующие критерии:

- Электронный Индекс хрупкости — Electronic Frailty Index (eFI),
- Прогнозирование неотложной госпитализации (помощи) в течение следующего года — Predicting Emergency Admissions Over the Next Year (PEONY)[154].

[153] NICE guideline; no. 56.

[154] Там же.

Выявление "хрупкости" должно быть проведено у всех взрослых с наличием мультиморбидности, но вне периода острого ухудшения состояния здоровья.

На амбулаторном уровне (ПМСП) целесообразно использовать один из следующих способов:

— неформальная оценка скорости ходьбы (например, оценка времени, затраченного пациентом для того, чтобы дойти до двери, или на преодоление какого-либо расстояния в помещении, по сравнению с другими пациентами или здоровыми людьми);

— формальная оценка скорости ходьбы (более, чем 5 сек для того, чтобы пройти 4 метра);

— самооценка здоровья ("Как бы вы оценили свое здоровье по шкале от 0 до 10?". Показатель 6 или менее может указывать на хрупкость/ слабость/ немощность);

— вопросник PRISMA-7 (оценка 3 балла и выше)[155].

Диагностика саркопении. В настоящее время для первичного выявления саркопении эксперты предлагают использовать опросник SARC-F: S (Strength) — сила, A (Assistance) — помощь, R (Rise) — вставания, C (Climb) — подъем, F (Fall) — падения, который был валидирован в различных исследованиях. SARC-F можно легко использовать как в амбулаторной практике, так и в стационаре.

Опросник представляет собой анкету из 5 пунктов, которая заполняется пациентами самостоятельно в качестве скрининга [1598].

Для оценки мышечной силы в клинической практике могут быть использованы следующие тесты:

- оценка силы сжатия кисти (динамометрия),
- оценка вставания со стула, оценивается время, необходимое для того, чтобы пять раз встать со стула без помощи рук (норма — <11 сек),
- сила сгибания/разгибания коленей,
- пиковая скорость выдоха.

Диагностика ССА. Для предварительного выявления ССА в мировой гериатрической практике было предложено несколько десятков шкал и опросников. К наиболее известным из них относятся SHARE-FI, PRISMA-7, FRAIL, Groningen Frailty Indicator, Tilburg Frailty Indicator, Gerontopole. Однако ни один из данных опросников не был валидирован в нашей стране, что ограничивает возможность их использования.

Для диагностики ССА в Европе используется анкета PRISMA-7, который включает в себя 7 вопросов. Этот инструмент использовался для скрининга слабости среди пожилых пациентов (75+), отправленных домой из больницы после госпитализации [1599].

[155] Там же.

Фенотипическая модель старческой астении впервые была предложена Линдой Фрид (Fried L.) в 2001 г., и она оценивает только физическое состояние пожилого человека. Модель Линды Фрид использует 5 критериев для диагностики: слабость, оцениваемая путем проведения динамометрии, снижение скорости ходьбы, низкий уровень физической активности, быстрая утомляемость и непреднамеренное снижение веса [1581, 1600].

В международной практике наиболее часто для выявления ССА у пациентов с ХСН используется шкала FRAIL, прогнозирующая и смертность в среднесрочной перспективе, даже у госпитализированных пациентов.

В РФ для диагностики ССА разработан специальный алгоритм [1591]. Диагностика ССА состоит из двух этапов:

1) Скрининг старческой астении (выполняется любым медицинским работником, контактирующим с пациентом 60 лет и старше, в первую очередь – ВОП, врачом терапевтом-участковым, семейным врачом);

2) Комплексная гериатрическая оценка (выполняется врачом-гериатром, медицинской сестрой и другими участниками мультидисциплинарной команды).

Комплексная гериатрическая оценка – многомерный междисциплинарный диагностический процесс, включающий оценку физического и психоэмоционального статуса, функциональных возможностей и социальных проблем пожилого человека, с целью разработки плана лечения и наблюдения, направленного на восстановление или поддержание уровня его функциональной активности[156] [1601].

Основными задачами комплексной гериатрической оценки являются:

1) определение основных проблем, ухудшающих функциональный статус и КЖ пациента;

2) определение степени тяжести старческой астении;

3) разработка плана мероприятий, направленных на разрешение/ устранение этих проблем [1580].

Для скрининга ССА разработан и валидирован опросник "Возраст не помеха", включающий, как и в анкете PRISMA 7 вопросов, касающихся потери веса, сенсорных дефицитов, падений, симптомов депрессии и когнитивных нарушений, недержания мочи и снижения мобильности основных гериатрических синдромов [1591].

При результате 3-4 балла рекомендуется проведение краткой батареи тестов физического функ-

[156] British Geriatrics Society. Fit for Frailty Consensus best practice guidance for the care of older people living with frailty in community and outpatient settings [Internet]. 2014 Jun. http:// www.bgs.org.uk/campaigns/fff/fff_full.pdf.

ционирования и теста Мини-Ког. Краткая батарея тестов физического функционирования включает 3 теста: проверку равновесия, оценку скорости ходьбы и тест с 5-кратным подъемом со стула. Максимальная сумма баллов за данный тест составляет 12 баллов. Результат ⩽7 баллов является критерием диагностики старческой астении [1591].

Таким образом, использование скрининговых шкал для оценки старческой астении, взаимодействие с врачом-гериатром и понимание роли комплексной гериатрической оценки для формирования индивидуального плана ведения такого рода пациентов должно шире использоваться в терапевтической практике.

Особенности лечения. Проблема полипрагмазии. Увеличение продолжительности жизни, повышение качества диагностического и лечебного процессов, профилактические мероприятия позволяют продлить период активной жизнедеятельности. Однако разнообразные изменения на микро- и макроморфологическом уровнях при старении приводят к многообразию нарушений функционального статуса и множественности хронических заболеваний (полиморбидность), определяющих потребности в различных видах медицинской и социальной помощи.

Сложность проведения восстановительных мероприятий заключается в низкой толерантности больных к нагрузкам, обусловленной многообразием дегенеративных процессов, высокой скорости развития утомления, медленном темпе протекания ответных реакций пациентов на оказываемые воздействия[157].

Современная стратегия ведения больных пожилого и старческого возраста включает коррекцию основных симптомов. У пожилых больных иногда ее эффективность незначительна, так как она не всегда проводится с учетом сложной иерархии сочетания возрастных, этиологических факторов и неоднородной клинической картины. Часто врачи, назначая то или иное лекарство, забывают, что одновременное применение более двух препаратов связано с риском побочных эффектов, ухудшающих состояние пациента.

К факторам, осложняющим лечение пожилых больных, относятся:

- возрастные изменения фармакокинетики и фармакодинамики ЛС;
- соматическая и психическая коморбидность, влекущая за собой назначение ЛС несколькими врачами;
- снижение когнитивных функций и низкая обучаемость пациентов;
- социальные факторы, включая одиночество, беспомощность, бедность;
- низкая приверженность лечению.

Комплекс этих факторов обусловливает более высокую частоту полипрагмазии и других проблем фармакотерапии у лиц пожилого возраста [1602].

По мере старения населения и увеличения числа сопутствующих заболеваний потребление ЛС возрастает. В период с 1988 по 2010 гг. медиана количества ЛС, потребляемых данной возрастной группой, в США удвоилась (с 2 до 4), а доля лиц пожилого возраста, одновременно принимающих более 5 ЛС утроилась — с 12,8% до 39,0% [1603]. Пять и более ЛС в неделю принимают >40% амбулаторных пожилых пациентов, 10 ЛС >12%. При этом ~50% пожилых пациентов получают, по крайней мере, 1 неадекватный препарат [1604, 1605]. Прогнозируется, что к 2040 г. пожилые лица, доля которых возрастет в США до 25%, будут потреблять 50% всех рецептурных ЛС [1603].

Известно, что *возрастные изменения организма могут приводить к выраженным изменениям фармакокинетики ЛС*. У лиц пожилого возраста может изменяться количество, плотность и чувствительность рецепторов, что способствует усилению или ослаблению основного фармакологического эффекта. В частности, с возрастом снижается плотность рецепторов паратиреоидного гормона, опиоидных рецепторов, холинергических и допаминергических D2-рецепторов в центральной нервной системе, а также β-адренорецепторов [1606, 1607]. Одновременно снижается чувствительность β-адренорецепторов к ЛС. Изменение количества рецепторов и медиаторов в центральной нервной системе, а также повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера делает пожилых пациентов особенно уязвимыми в отношении центральных побочных эффектов, которые часто проявляются спутанностью сознания [1608]. Особенного внимания требует тот факт, что у пожилых людей снижается содержание ацетилхолина в центральной нервной системе, поэтому они значительно более чувствительны к антихолинергическим эффектам ЛС, чем молодые, и эти эффекты могут клинически проявляться у пожилых парадоксальными нежелательными реакциями.

Еще более *ограничены доказательные данные об эффективности и безопасности ЛС у пожилых* и, особенно, у лиц старше 80 лет [1609], т.к. пожилые пациенты продолжают исключаться из клинических исследований. Целенаправленное исследование PREDICT (Increasing the PaRticipation of the ElDerly In Clinical Trials) показало, что из 251 проанализированного исследования по изучению СН пациенты старшего возраста исключались только на основании возрастного ограничения в 25,5%, а еще в 43,4% случаев — на основании одного или

[157] Благоприятные условия для жизни людей старшего возраста в Европе. Индикаторы, мониторинг и оценка. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2021 г.

большего количества плохо обоснованных критериев [1610].

Наиболее часто изменения фармакокинетики и фармакодинамики ЛС приводят к снижению клиренса, и, как следствие, к повышению чувствительности к эффектам ЛС, что требует для пожилых людей снижения доз ЛС, удлинения интервала между введениями, медленной титрации доз. В целом, всех пациентов пожилого возраста исходно рекомендуется рассматривать как лиц с легкой степенью почечной недостаточности и корректировать им дозу ЛС, выделяющихся почками. Лечение рекомендуется начинать с низкой дозы с последующей постепенной титрацией.

Полипрагмазия относится к важной проблеме фармакотерапии у пожилых лиц. В большинстве клинических исследований под полипрагмазией понимают одновременный прием более 4-5 ЛС. Однако Maher RL, et al. (2014) представили и другое определение полипрагмазии — "применение большего числа ЛС, чем это необходимо с медицинской точки зрения, или применение ненужных ЛС (не показанных при данной нозологии, с недоказанной эффективностью, дублирующих ЛС)" [1605, 1611].

Основными причинами полипрагмазии у пожилых являются назначения ЛС врачами разных специальностей, сложные режимы фармакотерапии, рекомендуемые в руководствах по лечению различных заболеваний, психосоциальные проблемы (самолечение) [1554, 1612-1614].

Результаты большого метаанализа предполагают превышение риска развития нежелательных реакций у лиц в возрасте 65 лет и старше в 4 раза по сравнению с таковым у взрослого населения в целом [1579, 1615]. Более уязвимы в этом отношении так называемые "хрупкие" пациенты [1616]. Также следует иметь ввиду, что нежелательные реакции, могут проявляться у пациентов пожилого и, особенно, старческого возраста атипично.

Еще одна проблема, которая характерна для пациентов пожилого и старческого возраста — *неприверженность к терапии*. Так, режим фармакотерапии при ХНИЗ не соблюдают более 50% пожилых пациентов [1617-1619]. Приверженность к терапии снижается по мере усложнения режимов фармакотерапии и увеличения кратности приема ЛС в сутки [1620].

Особенности лечения сопутствующих заболеваний и состояний при ССА. Рекомендуется принимать во внимание результаты комплексной гериатрической оценки, ожидаемую продолжительность жизни и персонализированные цели пациента с ССА при проведении лечения хронических заболеваний (в том числе, наиболее распространенных возраст-ассоциированных заболеваний — АГ, ИБС, ХСН, ФП, СД, онкологических заболеваний, заболеваний костно-мышечной системы и др.) с учетом действующих КР.

У пациентов с ССА, которым назначена АГТ, рекомендуется ориентироваться на целевой уровень САД 140-150 мм рт.ст. Следует проводить тщательный контроль на предмет появления ортостатической гипотонии, состояния когнитивных функций, падений, динамики ССА. При снижении САД <130 мм рт.ст. или ортостатической гипотонии рекомендуется рассмотреть уменьшение интенсивности АГТ вплоть до отмены.

Начинать АГТ целесообразно с одного препарата в низкой дозе, переходить к комбинированной терапии только при неэффективности монотерапии и не применять более 3 АГП. В качестве препаратов выбора АГТ выступают дигидропиридиновые АК, диуретики (тиазиды и сульфонамиды) в низких дозах, БРА, иАПФ. ББ рекомендуется назначать этим пациентам только при наличии установленных показаний.

Рекомендуется назначение оральных антикоагулянтов пациентам с ССА и неклапанной ФП с целью профилактики инсульта и венозных тромбоэмболический осложнений. Причем, пожилым пациентам с неклапанной ФП и клиренсом креатинина >30 мл/мин предпочтительно назначать апиксабан, ривароксабан или дабигатрана этексилат, нежели варфарин. Апиксабан и ривароксабан не рекомендованы при клиренсе креатинина <15 мл/мин, дабигатрана этексилат – при клиренсе креатинина <30 мл/мин. При нарушении функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) препаратом выбора является варфарин.

Для вторичной профилактики ССЗ рекомендуется назначать длительный прием низких (75-100 мг/сут.) доз АСК при отсутствии индивидуальной непереносимости, активного кровотечения или предшествующего внутричерепного кровоизлияния. При непереносимости АСК может быть рекомендована монотерапия клопидогрелом (75 мг/сут.). *Не рекомендуется* назначение АСК с целью первичной профилактики ССЗ пациентам со старческой астении ввиду неблагоприятного отношения риск/польза.

С целью вторичной профилактики ССЗ рекомендуется назначение ингибиторов 3 гидрокси-3-метилглютарил-коэнзим А-редуктазы (статинов) пациентам пожилого и старческого возраста с наличием ССА при условии отсутствия противопоказаний и хорошей индивидуальной переносимости. Однако назначение этих ЛП не рекомендуется с целью первичной профилактики ССЗ пациентам 75 лет и старше, независимо от наличия старческой астении ввиду отсутствия убедительных доказательств их пользы.

У пациентов пожилого и старческого возраста, страдающих СД, рекомендуется учитывать наличие старческой астении, деменции, функциональный статус, наличие атеросклеротических ССЗ и риск

тяжелой гипогликемии при определении целевого уровня HbA_{1c}. Рекомендован индивидуализированный выбор целевого уровня HbA_{1c}: HbA_{1c} <7,5% — при отсутствии тяжелых осложнений СД и/или риска тяжелой гипогликемии, при наличии тяжелых осложнений СД и/или риске тяжелой гипогликемии, целевой уровень HbA_{1c} <8,0%.

При выборе пероральной сахароснижающей терапии следует учитывать минимальный риск гипогликемии, отсутствие нефро-, гепато- и кардиотоксичности, отсутствие взаимодействия с другими ЛП и удобство применения как для самого пациента, так и для родственников или ухаживающего персонала. У пациентов пожилого и старческого возраста могут быть использованы метформин, иДПП-4 (алоглиптин, вилдаглиптин, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин) или аналоги ГПП-1 (ликсисенатид) как наиболее безопасные в отношении развития гипогликемии. Производные сульфонилмочевины следует назначать с осторожностью из-за увеличения риска гипогликемии по мере старения. Глибенкламид *не рекомендован пациентам старше 60 лет*. иНГЛТ-2 (эмпаглифлозин, дапаглифлозин) применяются с осторожностью, их не следует применять с диуретиками вследствие опасности развития гиповолемии и ортостатической гипотонии. Инсулинотерапия не отличается от схем, предложенных для пациентов с СД2 более молодого возраста. Однако следует помнить, что пожилым пациентам начинать инсулинотерапию следует с инсулинов и аналогов длительного действия. Интенсифицированная инсулинотерапия возможна только при сохранении когнитивных функций пожилого пациента, после обучения основным правилам инсулинотерапии и самоконтроля уровня гликемии.

Ведение пациентов с ССА, страдающих деменцией, включает тесный контакт с родственниками и ухаживающими лицами, учет возможного развития эмоциональных и поведенческих нарушений, высокую распространенность других гериатрических синдромов – недостаточности питания и дисфагии, пролежней, делирия, социальной изоляции и жестокого обращения. Ведение таких пациентов должно основываться на КР "Когнитивные нарушения у пациентов пожилого и старческого возраста" и включать фармакотерапию деменции, коррекцию поведенческих и психических проявлений деменции, решение вопросов безопасности пациента, обеспечение ухода. Необходимо учитывать, что лечение эмоциональных и поведенческих нарушений у пациентов со старческой астении и деменцией проводится с использованием более низких доз ЛП. Рекомендуется назначать препараты для лечения деменции (мемантин, донепезил, ривастигмин, галантамин) на длительный срок пациентам со старческой астении и деменцией с целью замедления прогрессирования деменции и максимально возможного сохранения способности к самообслуживанию под динамическим наблюдением врача-невролога, врача-гериатра в кабинете нарушений памяти и/или врача-психиатра.

Также рекомендуется включать индивидуальные программы физической активности в комплекс немедикаментозных мер лечения депрессии у пациентов со старческой астении [1621, 1622]. Рекомендуется предпринимать меры по уменьшению социальной изоляции и повышению социальной активности пациента при ведении пациента со старческой астении и депрессией с целью уменьшения симптомов депрессии и профилактики их рецидива [1623, 1624]. Рекомендуется предпочтительное назначение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина в качестве препаратов первой линии пациентам со старческой астении при выявлении депрессии в виду их лучшей переносимости по сравнению с другими антидепрессантами [1625-1627].

Для лечения депрессии у пациентов пожилого и старческого возраста могут быть использованы следующие антидепрессанты: сертралин, циталопрам, эсциталопрам, венлафаксин, дулоксетин, миртазапин. Начинать лечение следует с очень низких доз. Не следует сочетать перечисленные препараты с неселективными ингибиторами моноаминооксидазы — перерыв перед назначением должен составлять не менее 2 нед. [1625].

Особенности реабилитации. Определение того, есть ли у пациента восстановительный потенциал и получит ли он пользу от реабилитационной помощи, включает рассмотрение трех факторов:

1) преморбидный уровень функционирования пациента,

2) медицинский диагноз, прогноз и сопутствующие заболевания (т.е. существует ли максимальный уровень функционирования, которого можно ожидать при данном диагнозе),

3) способность участвовать в реабилитационной помощи и получать от нее пользу в контексте конкретных функциональных целей пациента и потребности в уходе [1601].

Физическая реабилитация. Программы физической реабилитации у пациентов пожилого и старческого возраста также должны быть рассмотрены в составе комплексного лечения. Доказаны преимущества выполнения физических упражнений у пожилых людей для повышения мобильности и снижения частоты падений, повышения МПК и улучшения общего самочувствия [1601].

В частности, рекомендуется назначать физические упражнения пациентам пожилого и старческого возраста с ХСН независимо от наличия, либо отсутствия ССА и саркопении с целью улучшения КЖ, повышения аэробной выносливости и функции сердца.

Традиционно проводят аэробные упражнения, которые полезны для улучшения состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем и оказывают положительное влияние на соотношение жировой и тощей МТ.

Силовые анаэробные физические нагрузки оказывают более значительное воздействие на костно-мышечную систему, предотвращая остеопороз и саркопению.

Цикл занятий (10-12 нед., длительностью 30 мин, 2 раза в неделю).

• Аэробная физическая активность средней интенсивности не <150 мин в неделю, или выполнение упражнений высокой интенсивности не <75 мин в неделю с учетом индивидуальных особенностей пациента и при отсутствии противопоказаний.

• Упражнения следует выполнять сериями продолжительностью не <10 мин.

• Начинать физические занятия следует с разминки (медленная ходьба и легкие потягивания), если пациент только начинает заниматься физическими упражнениями, то 5-10-мин разминка может составлять целое занятие.

• Продолжительность занятия должна постепенно увеличиваться до 30 мин в день; если до этого пожилой человек вел малоподвижный образ жизни, то этот период должен составлять не менее трех недель.

• Наиболее эффективны ходьба по ровной местности, скандинавская ходьба, лыжные прогулки, плавание, езда на велосипеде, тренировки на велотренажере, беговой дорожке и др., а также ежедневная утренняя гимнастика (или длительная прогулка).

• Пожилые люди, которые долго были малоподвижными, должны начинать повышение физической активности медленно, начиная с нескольких минут в день, и постепенно увеличивать продолжительность и частоту физических занятий (при отсутствии противопоказаний).

• Следует исключать упражнения на задержку дыхания, натуживание, с вращением головы и длительным наклоном головы вниз, подскоками и т.п.

• Выполнение упражнений на равновесие и предотвращение падений от 3 и более дней в неделю до 30 мин (например, ходьба назад, ходьба боком, ходьба на носках). В начальный период выполнения этих упражнений можно использовать стабильную опору.

• Целесообразна консультация специалиста по лечебной физкультуре, возможно –реабилитолога, для разработки индивидуальной программы физической активности.

Физическая вестибулярная реабилитация. При впервые возникших неярко выраженных вестибулярных расстройствах, независимо от причины, необходимым в лечении является назначение физической вестибулярной реабилитации, включающей упражнение на стабилизацию взора, коррекцию равновесия и походки [1687, 1688]. В основе этих упражнений наиболее часто рекомендуются упражнения Брандта-Дароффа, а также модифицированные маневры Семонта, Эпли [1630, 1631]. Использование этих упражнений сразу после возникновения симптомов, как правило, уменьшает головокружение [1632].

Поскольку нарушения работы вестибулярной системы вызваны одними и теми же заболеваниями как у лиц молодого, так и пожилого возраста, то и комплексы упражнений достаточно похожи. Но дегенеративные процессы у пожилых прогрессируют гораздо быстрее, поэтому при составлении комплексов необходимо учитывать особенности этой возрастной группы: удлиненная стадия врабатывания физиологических функций в начальном периоде работы, замедленное форсирование новых двигательных навыков и их быстрое разрушение.

Когнитивный тренинг. Проведение когнитивных тренировок у пожилых людей способствует улучшению показателей мобильности (скорости ходьбы, способности поддерживать равновесие), функциональной активности. Примерами упражнений для когнитивного тренинга могут быть: заучивание стихов, песен; решение логических задач; разгадывание кроссвордов; игра на музыкальных инструментах; рисование; различные компьютерные программы для когнитивного тренинга [1601].

Подводя итог данному разделу руководства, следует заметить, что ведение пациентов пожилого и старческого возраста с наличием коморбидной патологии должно быть комплексным и выполняться мультидисциплинарной командой. Известно, что большая часть хронических и генетически детерминированных патологий связана с возрастом и развитием комплекса возраст-обусловленных нарушений метаболизма [1633].

В связи с этим поиск унифицированных возможностей увеличения адаптационных способностей организма пациентов пожилого и старческого возраста является одним из актуальных направлений исследований.

При ведении пациентов пожилого и старческого возраста, страдающих коморбидной патологией, следует помимо общепринятых закономерностей того или иного заболевания учитывать и физиологические особенности функционирования организма пожилого человека, особенности метаболизма ЛП, а также серьезное внимание уделять вопросам реабилитации и социальным аспектам ведения такого рода пациентов.

ГЛАВА 7
Заболевания почек и коморбидность

Заболевания почек — это широкий спектр отдельных нозологических заболеваний, в основе которых лежит нарушение структуры и/или функции почек, которые могут возникнуть внезапно и либо разрешиться, либо стать хроническими.

На основании длительности течения все заболевания почек можно разделить на три надноозологические группы: острое повреждение почек (ОПП), острая болезнь почек (ОБП) и ХБП.

Все заболевания в этих группах имеют общие ФР, подходы к лечению, исходы, а также коморбидные состояния, на фоне которых развивается и протекает заболевание почек. ОПП, ОБП и ХБП у значительной части больных образуют так называемый "почечный континуум", при котором начальное повреждение почек может привести к стойкому повреждению и развитию ХБП. ОПП определяется как резкое снижение функции почек, происходящее в течение 7 дней или менее, тогда как ХБП определяется как персистирование заболевания почек в течение периода >90 дней. ОБП описывает острое или подострое повреждение и/или потерю функции почек в срок от 7 до 90 дней после воздействия исходного события.

Пациенты, перенесшие эпизод ОПП, имеют повышенный риск развития либо ХБП *de novo*, либо ускоренного прогрессирования уже существующей ХБП[158] [1201, 1390, 1634, 1635].

Эпидемиология заболеваний почек. Заболеваемость ОПП варьирует от 140 до 2 880 случаев на миллион населения в год, что составляет в общей популяции 0,25% и сравнимо с заболеваемостью ИМ, при этом отмечается нарастание заболеваемости на 400% с 1988 по 2002 гг. Смертность от ОПП превышает суммарную смертность от рака молочной железы, рака простаты, СН и СД [1636-1638].

ОПП встречается примерно у 7-18% пациентов в больницах и примерно у 50% пациентов, поступивших в отделения интенсивной терапии. ОПП ассоциируется с высоким риском неблагоприятных исходов: ~2 млн человек во всем мире умирают от ОПП каждый год, тогда как выжившие после ОПП подвергаются повышенному риску развития ХБП и терминальной стадии почечной недостаточности [1638-1640].

Наиболее часто ОПП осложняет течение сепсиса (68,4%), пневмонии (52,5%), сердечно-сосудистой патологии (47,4%). ХБП, также, часто осложняется ОПП (45,6%). Несмотря на успехи в развитии медицинских технологий летальность при ОПП остается высокой, в смешанной популяции госпитализированных пациентов она может достигать 72,6%, а у больных сепсисом 62,8% [1641, 1642]. По данным недавнего исследования заболеваемости ОПП и ОБП (n=7 млн человек) стандартизированные по возрасту и полу показатели были одинаковыми в разных регионах (Канада, Великобритания и Дания) и составили 134,3-162,4 событий/10000 человеко-лет. Среди пациентов, которые соответствовали критериям KDIGO, стандартизированная смертность в течение 1 года в исследуемых когортах также не различалась и была высокой (30,4-38,5%) [1643]

Общая распространенность ХБП в мире, по данным эпидемиологических исследований, составляет от 9,1% до 13,4%, сопоставима с распространенностью гипертонической болезни, СД, ИБС, ожирения и ХОБЛ, увеличивается при наличии сердечно-сосудистой патологии и СД.

Распространенность ХБП увеличивается с возрастом, составляет для людей 40-49 лет 12%, 50-59 лет — 16%, 60-69 лет — 27,6%, а в возрасте 70-79 лет достигает 34,3%. В 2017 г. в мире от ХБП умерло 1,2 млн человек, и, согласно прогнозам, эта цифра вырастет к 2040 г. до 2,2-4,0 млн. Еще 1,4 млн случаев смерти от ССЗ были обусловлены нарушением функции почек, что в сумме составило 4,6% (95% ДИ 4,3-5,0) от общей смертности.

За период с 1990 по 2017 гг. распространенность ХБП в мире увеличилась на 29,3%, уровень общей смертности при этой патологии увеличился на 41,5%, а ХБП переместилась с 17-го на 12-е место среди основных причин смерти. При этом уровень смертности, стандартизованной по возрасту, при ХБП снизился всего на 2,8%, в то время как для ССЗ этот показатель уменьшился на 30,4%, при ХОБЛ — на 41,3%, а при онкологических заболеваниях — на 14,9% [1644, 1645]. Крупных исследований, позволяющих оценить распространенность ХБП в российской популяции, не проводилось, однако по данным исследований в отдельных группах населения с повышенным риском поражения почек также отмечается увеличение количества больных ХБП с возрастом (36% у лиц старше 60 лет) и при наличии ССЗ (26%). Среди трудоспособного населения ХБП встречается в 16% случаев [1646, 1647]. В эпидемиологическом исследовании ЭССЕ-РФ снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2 было выявлено у 1,1%, при этом у пациентов с АГ такое снижение встречалось в 1,8%, а без АГ в 0,43% случаев [1648], а в исследовании ХРОНОГРАФ сочетание двух маркеров ХБП (снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2 и/или отношения альбумин/креатинин в моче

[158] Острое повреждение почек. Клинические рекомендации Минздрава России, 2020.

>30 мг/г) при сочетании АГ и СД было выявлено у 49,4% больных [1649].

По данным Федерального регистра пациентов с СД при СД1 ХБП выявляется в 23% случаев, при СД2 — в 6,9% [1650].

По данным Регистра Российского диализного общества в 2018 г. различные виды ЗПТ получали почти 55 тыс. человек, а ежегодный прирост числа этих пациентов в среднем составил 6,4% [1651].

Высокая и неуклонно увеличивающаяся распространенность патологии почек является не только медицинской, но и серьезной экономической проблемой даже в развитых странах. Основной причиной этого роста является высокая распространенность СД, АГ, ССЗ и ожирения как в мире, так и в России. Затраты на лечение больных увеличиваются по мере ухудшения функции почек, зависят от сопутствующей патологии, а, при необходимости проведения ЗПТ, возрастают в десятки раз в сравнении с затратами на лечение больных с риском развития или начальными стадиями болезни.

7.1. Наиболее частые варианты коморбидности у пациентов с заболеваниями почек

7.1.1. Острое повреждение почек и сопутствующие заболевания

ОПП является часто встречающимся осложнением у госпитальных пациентов и независимо связано с высоким риском смерти и прогрессирующим ухудшением функции почек, что может привести к развитию ХБП, а также терминальной стадии болезни почек и снижению КЖ. В некоторых небольших исследованиях было показано, что ОПП также является ФР развития других неблагоприятных исходов, включая инсульт, ССЗ, сепсис, ЗНО, переломы костей и кровотечения из верхних отделов ЖКТ [1652-1658]. Однако влияние ОПП на долгосрочные неблагоприятные исходы, вероятно, в значительной степени зависит от наличия ранее существовавших сопутствующих заболеваний, включая ССЗ, гипертонию, СД и ранее существовавшую ХБП.

В исследовании, проведенном в ходе ретроспективного анализа среди ветеранов США (n=864 933), было продемонстрировало, что пациенты, перенесшие ОПП, не потребовавшего проведения ЗПТ, имели скорректированный риск смертности 1,41 в отношении долгосрочной смертности (95% ДИ=1,39-1,43). А при стратификации пациентов по тяжести ОПП скорректированные риски смертности составили 1,36, 1,46 и 1,59 для стадий I, II и III (без ЗПТ), соответственно (P <0,001) [1659].

Помимо тяжести ОПП, риск отдаленной смертности во многом определяется другими клиническими и демографическими характеристиками пациентов, включая возраст, исходную функцию почек [1660, 1661], ЗНО [1660], тяжелый сепсис и септический шок [1662], рецидивирующие эпизоды ОПП [1656] и, особенно, восстановление функции почек [1660, 1663-1667].

В метаанализе, включающем 13 исследований с максимальной длительностью наблюдения 75 мес., была продемонстрирована сильная связь между ОПП и развитием ХБП и терминальной стадией болезни почек: совокупный скорректированный HR 8,82 (95% ДИ 3,05-25,48) и 3,10 (95% ДИ 1,91-5,03), соответственно, при этом риск развития ХБП и терминальной стадии болезни почек увеличивается в зависимости от тяжести ОПП [1668]. В большом исследовании (n=556 090) пациентов с исходной рСКФ >45 мл/мин/1,73 м^2, было показано, что перенесенное ОПП, потребовавшее ЗПТ, было независимо связано с 28-кратным увеличением риска развития ХБП 4 или 5 стадии и более чем двукратным увеличением риска смерти [1669].

Метаанализ исследований долгосрочного прогноза у взрослых, переживших эпизод ОПП, продемонстрировал, что ОПП было связано с увеличением риска сердечно-сосудистой смертности на 86% и увеличением риска серьезных сердечно-сосудистых событий на 38%. ОПП также было связано с увеличением риска развития застойной СН на 58%, острого ИМ на 40% и инсульта на 15%. Медиана наблюдения составила 2,6 лет (1,2-3,4 года) [1670].

Интерес вызывает и исследование, продемонстрировавшее увеличение риска развития преэклампсии (OR 4,7; 95% ДИ 2,1-10,1) и неблагоприятных исходов для плода (OR 2,1; 95% ДИ 1,2-3,7) во время беременности у женщин с клиническим выздоровлением после ОПП в анамнезе по сравнению с женщинами без предыдущих эпизодов ОПП [1671].

В большом исследовании (n=565 056) у госпитализированных пациентов старше 50 лет оценивался риск сердечно-сосудистых событий или смерти, связанных с ОПП. В качестве первичной точки был выбран ССР в течение одного года после выписки, который представлял собой совокупность вторичных исходов: ИБС, СН или инсульта. ОПП было значимо связано с сердечно-сосудистыми исходами со скорректированным OR 1,33 (95% ДИ 1,16-1,53), 1,43 (95% ДИ 1,33-1,54), 1,23 (95% ДИ 1,14-1,34), 1,38 (95% ДИ 1,18-1,62) для рСКФ ⩾90, 60-89, 30-59 и 15-29 мл/мин/1,73 м^2, соответственно. Эта связь сохранилась даже после исключения наиболее часто встречавшегося исхода "сердечная недостаточность" и не зависела от возраста, стадии ОПП и уровня протеинурии [1672].

В настоящее время отсутствуют эффективные методы лечения ОПП, поскольку методы ЗПТ следует рассматривать только в качестве симптомати-

ческой терапии. Учитывая высокие риски неблагоприятных исходов у пациентов с ОПП, независимо от его тяжести и этиологии, основное внимание следует уделять профилактике ОПП, воздействуя на модифицируемые ФР его развития. Следует избегать назначения нефротоксичных препаратов, особенно пациентам с ХБП, для препаратов с почечным путем выведения особенно важно изменение дозы препарата с учетом СКФ. Необходима быстрая коррекция гипо- и гипергидратации, гипоперфузии почек, электролитных нарушений. Всем пациентам с АГ, СД, ССЗ показано назначение оптимальной медикаментозной терапии, при этом назначение блокаторов РААС требует обязательного контроля функции почек.

Пациентам, перенесшим ОПП, показано долгосрочное наблюдение нефролога и, при необходимости, медикаментозное лечение сопутствующих заболеваний для предупреждения развития ХБП и сердечно-сосудистых событий. К сожалению, пациенты после ОПП очень редко получают даже направление на консультацию к нефрологу, о чем свидетельствует низкая частота обращений к нефрологу в первый год после перенесенного ОПП (8,5%), в то время как смертность в течение этого периода наблюдения составил 22% [1673]. В другом исследовании было показано, что амбулаторное наблюдение после ОПП было связано со снижением смертности на 24% после периода наблюдения в течение 2 лет [1674].

Согласно российским рекомендациям, каждый пациент, перенесший ОПП, должен быть направлен к нефрологу для ДН, которое проводится ежемесячно в течение первых трех месяцев и далее 1 раз в год[159].

7.1.2. Хроническая болезнь почек и сопутствующие заболевания

Проведенное в Шотландии крупное исследование (n=1 274 374) продемонстрировало, что 98,2% взрослых (⩾25 лет) с ХБП имели по крайней мере одно сопутствующее заболевание в сравнении с 51,8% в контрольной группе без ХБП, и только 1,8% больных с ХБП не имели сопутствующих заболеваний по сравнению с 48,2% в контрольной группе. У пациентов с ХБП среднее количество сопутствующих заболеваний было выше, чем у лиц без ХБП: 3,8 (SD 2,2) против 1,2 (SD 1,6). После поправки на возраст и пол при наличии ХБП чаще наблюдались 1 (скорректированное OR 6,5, 95% ДИ 6,0-7,1), 2-3 (скорректированное OR 15,2, 95% ДИ 14,0-16,5), 4-6 (OR 26,6, 95% ДИ 24,4-28,9) и ⩾7 других заболеваний (OR 41,9, 95% ДИ 38,3-45,8). Чаще всего в качестве сопутствующего заболевания регистрировалась АГ 71,2% против 17,0% в контрольной группе, ИБС 34,5% против 5,6% и СД 26,3% против 5,2% [1675].

В другом исследовании было отмечено, что у пациентов с ХБП 3-5 стадии наличие как минимум трех сопутствующих заболеваний на момент включения было независимым предиктором раннего начала диализа, а ежегодный темп снижения рСКФ у пациентов с 0, 1, 2 и ⩾3 сопутствующими заболеваниями составил 0,61, 0,54, 0,57 и 0,97 мл/мин/1,73 м^2, соответственно [1676].

ХБП и сахарный диабет. В мире СД является основной причиной развития ХБП и наиболее частой причиной ТХН, распространенность ХБП среди пациентов с СД составляет 34,5-42,3%, при этом большинство случаев идентифицировано как ранняя стадия ХБП, а на больных СД приходится 30-40% всех случаев терминальной стадии болезни почек в США.

По данным Федерального регистра при СД1 ХБП выявляется в 23% случаев, при СД2 — в 6,9%, частота развития диабетической нефропатии зависит от длительности течения диабета: при СД2 длительностью до 5 лет ХБП выявляется у 3,5% пациентов, а менее 30 лет — у 20,3%, при СД1 у 5,1% и 48,0%, соответственно. Развитие диабетической болезни почек существенно повышает риск ССО и стоимость лечения [285, 1650, 1677-1680].

ХБП и сердечно-сосудистые заболевания. Заболевания сердца и почек имеют общие "традиционные" ФР (АГ, СД, ожирение, дислипидемия и др.), а при их сочетании действуют и "нетрадиционные" почечные факторы, которые могут оказывать влияние на риск развития и патогенез ССЗ. Рост числа больных с почечной патологией в последние годы происходит за счет их вторичного поражения, прежде всего, вследствие СД и АГ.

Гипертония является второй по частоте причиной развития ХБП. В общей популяции признаки поражения почек при отсутствии ССЗ и СД встречаются в 6,8% случаев, при наличии АГ в 15,2%, а при сочетании АГ и СД частота возрастает до 43% [1681]. Более высокая распространенность почечной патологии среди пациентов с АГ, оцененной по альбуминурии, отмечалась в многоцентровом исследовании i-SEARCH, (53-71%) [1682]. При неконтролируемой АГ функция почек прогрессивно ухудшается, а снижение СКФ может достигать 13% в год [1683]. Следует также учитывать, что АГ может быть, как причиной развития ХБП, так и ее следствием.

В настоящее время ХБП рассматривается как независимый ФР развития ССЗ и как эквивалент ИБС по риску осложнений, даже незначительное снижение функции почек ассоциировано с увеличением риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смерти независимо от других ФР. Распространенность ССЗ в популяции больных со

[159] Там же.

сниженной функциональной способностью почек на 64% выше, чем у лиц с сохранной функцией. Выявлена независимая обратная связь между СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2 и увеличением риска смерти, ССО и госпитализации [1681, 1684-1686], а риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов на диализе или у реципиентов почечного трансплантата в десятки раз выше, чем в общей популяции [1683, 1683, 1687, 1688].

Почечная дисфункция ассоциируется с более частым развитием осложнений и повышением риска сердечно-сосудистой смерти при ОКС, ИМ, тромболитической терапии, ЧКВ и КШ, СН.

Нарушение функции почек встречается у 30-40% пациентов с ОКС, а при кардиогенном шоке у 70% пациентов, СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2 является независимым предиктором смерти от ИМ, рецидива ИМ, развития СН, инсульта и кровотечений при ОКС как с подъемом, так и без подъема сегмента ST [1689, 1690]. При СН уровень смертности обратно пропорционален СКФ, которая является таким же значимым прогностическим фактором, как и величина ФВ ЛЖ или функциональный класс СН.

В то же время при сочетании любых двух ФР ССЗ вероятность снижения СКФ до уровня <60 мл/мин/1,73 м^2 в 3,7 раза выше, чем при отсутствии ФР, а у трети больных, перенесших ИМ, диагностируют ХБП 3-5 стадии [1691-1693].

Распространенность нарушения функции почек при ХСН колеблется от 25% до 60% [1694]. При выраженных нарушениях сократимости миокарда ЛЖ снижение СКФ, как правило, совпадает с появлением другого неблагоприятного маркера — увеличением плазменной концентрации натрийуретических пептидов [1695, 1696].

ХБП, ожирение и метаболический синдром. Изучение взаимосвязей ХБП с МС позволяет утверждать, что высокая распространенность снижения СКФ в популяции определяется, главным образом, нефропатиями метаболического генеза (диабетического, уратного, ассоциированного с ожирением), а также гипертоническим нефроангиосклерозом. Факторы, приводящие к их развитию, во многом связаны с особенностями образа жизни, их своевременное и, по возможности, полное устранение представляет собой один из основных подходов к глобальной профилактике ХБП [1697-1700].

МС увеличивает вероятность развития ХБП не менее чем в 2,6 раза, однако и каждая из его составляющих ассоциируется с повышенным риском развития альбуминурии и снижения СКФ, сочетание же пяти компонентов увеличивает риск почти в 6 раз. Патогенетической основой развития сочетанного повреждения сердечно-сосудистой системы и почек при МС является инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, активация симпатической нервной системы и РААС, ГУ и развитие эндотелиальной дисфункции, что приводит к стойкой вазоконстрикции и активации тромбогенеза [1697].

ГУ встречается с высокой частотой у больных с ХБП, АГ, СД, МС, ожирением. Повышение уровня МК может быть следствием снижения функции почек, с другой стороны, ГУ может приводить к ХБП (хронический интерстициальный нефрит, мочекаменная болезнь) и ОПП (уратный криз). Повреждающее действие повышенных уровней МК связано с инициацией эндотелиальной дисфункции и хронического системного воспаления, замедлением окислительного метаболизма, адгезией тромбоцитов, нарушением реологии крови и агрегации [1697-1701].

Ожирение, особенно абдоминальное, является самостоятельным ФР необратимого ухудшения функции почек: увеличение ИМТ на 10% обусловливает увеличение вероятности стойкого уменьшения СКФ в 1,27 раза, что связано с развитием относительной олигонефронии при ожирении [1702]. Патогенетические механизмы поражения органов-мишеней при ожирении реализуются через воздействие адипокинов и, прежде всего, лептина на миокард, сосудистую стенку и почечную ткань с развитием генерализованной эндотелиальной дисфункции. При этом ожирение у пациентов на поздних стадиях ХБП ассоциируется с более благоприятным прогнозом [1703].

Системные осложнения при ХБП. К системным осложнениям ХБП относятся развитие АГ вследствие активации РААС, нефрогенной анемии (снижение продукции эритропоэтина), метаболических нарушений (ГУ, гипоальбуминемия, белково-энергетическая недостаточность) и нарушений фосфорно-кальциевого обмена (снижение продукции активной формы витамина Д), ацидоза (нарушение кислотно-щелочного баланса), дисэлектролитемия и задержка воды (нарушение водно-электролитного баланса) [1704-1707]. Особое место среди осложнений ХБП занимает сердечно-сосудистая патология.

ХБП является независимым ФР развития ССЗ и рассматривается как эквивалент ИБС по риску ССО. Даже незначительное снижение функции почек ассоциировано с увеличением риска ССЗ и смерти независимо от других ФР. Риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов на диализе или у реципиентов почечного трансплантата в десятки раз выше, чем в общей популяции. У половины пациентов с терминальной стадией болезни почек ИМ развивается в течение двух лет от начала диализа, более половины смертей при терминальной стадии болезни почек связаны с ССЗ. Сочетание любых двух традиционных факторов ССР увеличивает вероятность снижения СКФ до уровня <60 мл/мин/1,73 м^2 поч-

ти в 4 раза [1694, 1695]. При СН уровень смертности обратно пропорционален СКФ, которая является таким же значимым прогностическим фактором, как и величина ФВ ЛЖ или функциональный класс СН [1684].

7.2. Особенности ведения пациентов с заболеваниями почек и коморбидностью

Кардионефропротективная терапия. Основной целью медикаментозной терапии больных с ХБП и высоким риском ее развития является воздействие на модифицируемые ФР и сопутствующие заболевания (СД, АГ, дислипидемия, ожирение, анемия, ГУ и др.) с целью предотвратить развитие повреждения почек или замедлить прогрессирование ХБП, а также предупредить развитие ССО.

В течение многих лет блокаторы РААС были основой кардионефропротективной стратегии. По данным проспективных РКИ (REIN, IDNT, RENAAL и др.) снижение протеинурии при использовании препаратов, подавляющих РААС, ведет к достоверному снижению скорости прогрессирования ХБП, что позволяет считать их основным компонентом кардионефропротективной стратегии.

Убедительно показано, что иАПФ и БРА, более эффективны в снижении альбуминурии по сравнению с плацебо или другими АГП у больных с диабетической и недиабетической нефропатией, ССЗ, а также эффективны в предотвращении высокой альбуминурии [1709-1717].

Было показано, что оптимальная блокада РААС в сочетании со строгим контролем гликемии и АД может снизить скорость снижения рСКФ при протеинурической ХБП с 10-12 до 2-3 мл/мин/1,73 м^2 в год, однако риск развития ОПП и гиперкалиемии зачастую препятствуют использованию препаратов этой группы в повседневной клинической практике [1718, 1719].

Возможности комбинированного назначения двух блокаторов РААС (иАПФ+БРА, БРА+ингибитор ренина, иАПФ+ингибитор ренина, иАПФ/БРА+АРНИ) с целью достижения более полного ренопротективного эффекта активно изучались в нескольких исследованиях, однако, хотя при высокой протеинурии эти комбинации оказывали более выраженный антипротеинурический эффект по сравнению с монотерапией, но и значительно повышали риск ОПП и гиперкалиемии, особенно у пожилых пациентов [1720, 1721]. Все современные рекомендации выступают против комбинированного использования блокаторов РААС при лечении гипертонии и с целью снижения протеинурии у больных ХБП [342, 1138, 1201, 1390, 1722].

В последние годы появился новый фармакологический класс препаратов, нефро- и кардиопротективные свойства которого сравнимы с блокаторами РААС. иНГЛТ-2 представляют собой класс препаратов (дапаглифлозин, канаглифлозин, эмпаглифлозин и др.), которые были разработаны изначально для лечения СД2.

Данные многочисленных исследований (DAPA-CKD, DAPA-HF, EMPEROR-Reduced, CREDENCE и др.) доказали, что положительные эффекты иНГЛТ-2 наблюдаются на всех этапах как почечного, так и сердечно-сосудистого континуума, независимо от наличия диабета, снижая риск развития ХБП и ССЗ, темп прогрессирования ХБП и, независимо от приема блокаторов РААС, приводят к уменьшению альбуминурии [344, 511, 1723-1727].

Кроме кардионефропротективной терапии всем больным ХБП, при необходимости, должно проводиться этиотропное и патогенетическое лечение коморбидных заболеваний и состояний.

Дозирование лекарственных препаратов при ХБП. Дозирование ЛП у пациентов с ХБП следует осуществлять с учетом уровня СКФ и избегать, по возможности, назначения нефротоксичных препаратов. Всем пациентам, принимающим потенциально нефротоксичные препараты, независимо от уровня СКФ и наличия ХБП, необходимо проводить регулярный контроль уровня СКФ, электролитов и сывороточной концентрации препарата, следует разъяснить недопустимость приема каких-либо препаратов, в том числе и биологических добавок, и трав, без предварительной консультации с врачом.

При необходимости точного дозирования препарата из-за его высокой токсичности или узкого терапевтического окна, рекомендуется использовать клиренсовые методы оценки функции почек. В таблице 29 приведены рекомендации по применению некоторых ЛП с почечным путем выведения при ХБП.

Лечение сердечно-сосудистых заболеваний при ХБП. Пациентов с ХБП относят к группе высокого/очень высокого ССР. Соответственно пациенты с ХБП должны получать лечение по поводу кардиальной патологии в полном объеме в соответствии с национальными и международными рекомендациями, если нет противопоказаний (таблица 30). В тоже время при проведении терапии, особенно СН, следует строго контролировать состояние больных и мониторировать СКФ и уровень калия сыворотки крови.

Следует иметь в виду, что при СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2 (ХБП С3а-С5) сывороточные уровни тропонина и натрийуретических пептидов могут быть повышены и должны оцениваться с учетом функционального состояния почек и клинической картины.

Антигипертензивная терапия. Препаратами выбора для коррекции АГ, обладающими, кроме антигипертензивной активности, собственной ре-

Таблица 29

Особенности назначения медикаментозных препаратов пациентам с ХБП

Препараты	Рекомендации по применению
Антигипертензивные/ кардиологические	
• Блокаторы РААС (иАПФ, БРА, АМКР, прямые ингибиторы ренина)	• Избегать при подозрении на стеноз почечной артерии • Начинать с более низких доз при СКФ <45 мл/мин/1,73 м^2 • Контроль СКФ и калия сыворотки крови через неделю после начала терапии или увеличения дозы • Временная отмена при интеркуррентных заболеваниях, плановом в/в введении рентгенконтрастных препаратов, подготовке к колоноскопии, перед большими оперативными вмешательствами • Не отменять при СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2, если нет противопоказаний (нефропротективный эффект)
• Дигоксин	• Уменьшить дозу с учетом плазменных концентраций
Антикоагулянты	
• Низкомолекулярные гепарины	• Уменьшить дозу на 50% при СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2 • Попытаться заменить на нефракционированный гепарин или контролировать содержание анти-фактора Ха в плазме при высоком риске кровотечений
• Варфарин	• Повышенный риск кровотечений при СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2 • Использовать низкие дозы и строго контролировать международное нормализованное отношение при СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2
Обезболивающие	
• НПВС	• Избегать назначения при СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2 • Нежелателен длительный прием при СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2 • Не применять вместе с препаратами лития • Избегать назначения на фоне приема блокаторов РААС, диуретиков
• Опиаты	• Уменьшить дозу при СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2 • Назначать с осторожностью при СКФ <15 мл/мин/1,73 м^2
Антибиотики	
• Пенициллин	• Риск кристаллурии при СКФ <15 мл/мин/1,73 м^2 и назначении высоких доз • Бензилпенициллин нейротоксичен при СКФ <15 мл/мин/1,73 м^2 и назначении высоких доз (максимально 6 г/сут.)
• Аминогликозиды	• Уменьшить дозу и/или увеличить интервал между приемами при СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2 • Контроль сывороточной концентрации • Избегать одновременного назначения фуросемида
• Макролиды	• Уменьшить дозу на 50% при СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2
• Фторхинолоны	• Уменьшить дозу на 50% при СКФ <15 мл/мин/1,73 м^2
• Тетрациклины	• Уменьшить дозу при СКФ <45 мл/мин/1,73 м^2; может усилить уремию
• Противогрибковые	• Избегать назначения амфотерицина при СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2 • Уменьшить поддерживающую дозу флуконазола на 50% при СКФ <45 мл/мин/1,73 м^2 • Уменьшить дозу флуцитозина при СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2
Химиотерапевтические	
• Цисплатин	• Уменьшить дозу при СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2 • Избегать назначения при СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2
• Мелфалан	• Уменьшить дозу при СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2
• Метотрексат	• По возможности избегать назначения при СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2

Примечание: АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, НПВС — нестероидные противовоспалительные средства, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

нопротективной способностью, являются иАПФ или БРА. Эти группы препаратов рекомендуется назначать всем пациентам с диабетическим и недиабетическим генезом ХБП, при отсутствии противопоказаний, в максимально переносимых дозахс с целью снижения протеинурии и торможения прогрессирования дисфункции почек. Для достижения антигипертензивного эффекта рекомендуется комбинация блокаторов РААС с АК, эту же группу ЛП следует использовать и при противопоказаниях к назначению иАПФ и БРА.

Вопрос о целевом уровне АД у пациентов с ХБП до настоящего времени не имеет однозначного решения. Большинство российских и международных рекомендаций в качестве целевых значений рекомендуют снижение САД до уровня 130-139 мм рт.ст. и ДАД — до <90 мм рт.ст. при ХБП и альбуминурии уровня А1-А2, а при более высо-

Таблица 30

Терапевтические стратегии у пациентов с ССЗ и ХБП

Рекомендации	Класс[1]	Уровень[2]
Пациентов с ХБП следует относить к группе высокого и очень высокого риска ССЗ.	I	A
При лечении ИБС у пациентов с ХБП следует исходить из существующих рекомендаций при отсутствии противопоказаний*.	I	A
Антитромбоцитарная терапия может назначаться пациентам с ХБП с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, если не повышен риск кровотечения*.	II	B
Лечение СН при ХБП следует проводить в том же объеме, что и у пациентов без ХБП*.	II	A
При болях в грудной клетке пациенты с ХБП должны обследоваться так же, как и пациенты без ХБП.	I	B

Примечание: * — необходима коррекция дозы препаратов с учетом СКФ. [1] — класс рекомендаций, [2] — уровень доказательности; ИБС — ишемическая болезнь сердца, СН — сердечная недостаточность, ССЗ –сердечно-сосудистые заболевания, ХБП — хроническая болезнь почек.

кой протеинурии (А3-А4) — до 120-130 мм рт.ст. и <80 мм рт.ст., соответственно [1201, 1390].

В то же время рекомендации KDIGO 2021 г. по лечению АГ при ХБП, основываясь на результатах исследования SPRINT, предлагают добиваться целевого уровня САД ниже 120 мм рт.ст. у больных высокой гипертонией после оценки риска развития тяжелой гипотонии [342]. Оптимальная блокада РААС в сочетании со строгим контролем АД позволяет снизить скорость прогрессирования ХБП с 10-12 до 2-3 мл/мин/1,73 м^2 в год. Лечение иАПФ или БРА рекомендуется пациентам с СД, АГ и альбуминурией. Эти препараты следует титровать до максимально переносимой дозы [1709, 1716, 1717].

ББ, агонисты имидазолиновых рецепторов, альфа-адреноблокаторы, также могут использоваться при тяжелой АГ в качестве ЛП 3-4 ряда.

Антагонисты альдостерона обладают хорошим антигипертензивным эффектом, а также благоприятно воздействуют на процессы ремоделирования миокарда и фиброгенеза в почках и могут назначаться в дополнение к иАПФ или БРА, однако они могут усугублять гиперкалиемию, особенно при СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2. Применение антагониста альдостерона спиронолактона у мужчин приводит к гормональным нарушениям (гинекомастия) и повышает риск развития рака грудной железы, поэтому длительный его прием у мужчин нежелателен. Селективный антагонист альдостерона эплеренон более безопасен и не имеет гендерных ограничений по длительности применения. Основные терапевтические стратегии у больных АГ с ХБП суммированы в таблице 31.

Гиполипидемическая терапия. ХБП рассматривается как независимый ФР развития ССЗ и как эквивалент ИБС, а пациенты с ХБП относятся к категории высокого/очень высокого риска развития ССО. Эти пациенты имеют характерную дислипидемию (высокие триглицериды, нормальный ХС ЛНП и низкий ХС ЛВП).

Терапия статинами или статинами в комбинации с эзетимибом (что позволяет в большей степени снизить ХС ЛНП без увеличения дозы статинов) оказывает положительное влияние на исходы ССЗ при ХБП [1728-1731]. На ранних стадиях ХБП (30-90 мл/мин/1,73 м^2) к терапии могут быть добавлены ингибиторы PCSK9 [1732]. Целевые значения ХС ЛНП при липидснижающей терапии у больных ХБП — <2,6 ммоль/л (<100 мг/дл) со снижением не менее, чем на 50% от исходного уровня, у пациентов высокого риска следует добиваться снижения ХС ЛНП <1,8 ммоль/л (70 мг/дл), а у пациентов очень высокого риска — <1,4 ммоль/л (55 мг/дл) [1733].

Пациентам, находящимся на диализе, начинать гиполипидемическую терапию не рекомендуется, однако ее можно продолжить в том случае, если до наступления терминальной стадии ХБП пациент уже ее получал [1734, 1735].

Достижение целевого уровня ХС ЛНП у большинства пациентов очень высокого риска возможно при использовании высоких доз статинов или комбинированной гиполипидемической терапии, что объясняет настороженность в отношении риска развития миопатии и обосновывает применение комбинированной терапии низкими дозами статина и эзетимиба у больных с тяжелыми нарушениями функции почек. Рекомендации по контролю уровня липидов у пациентов с умеренной и тяжелой ХБП представлены в таблице 32.

Сахароснижающая терапия. У пациентов с ХБП и СД контроль гликемии является частью нефро- и кардиопротективной стратегии, наравне с АГТ и гиполипидемической терапией, с целью предупреждения ССО и замедления прогрессирования ХБП. Для предупреждения и замедления прогрессирования макро- и микрососудистых осложнений СД, в том числе и диабетической нефропатии, у пациентов рекомендуется поддерживать HbA_{1c} на индивидуально выбранном уровне в диапазоне от 6,5% до <8,0% с учетом возраста, ожидаемой продолжительности жизни, наличия осложнений и риска развития тяжелых гипогликемических состояний.

Таблица 31

Терапевтические стратегии у больных АГ и ХБП

Рекомендации	Класс[1]	Уровень[2]
У всех больных с ХБП следует снижать САД <140 мм рт.ст., при хорошей переносимости — ниже <130 мм рт.ст.	IIa	B
Целевое ДАД <80 мм рт.ст. для всех больных.	I	A
При наличии альбуминурии A3-A4 оправдана попытка снижения САД <120 мм рт.ст. при условии мониторирования изменений расчетной СКФ и хорошей переносимости.	IIb	B
Блокаторы РААС более эффективны в снижении альбуминурии/протеинурии, чем другие антигипертензивные препараты, и показаны пациентам с АГ при наличии повышенной альбуминурии или явной протеинурии.	I	A
Блокаторы РААС должны титроваться до максимально возможных дозировок при хорошей переносимости.	I	B
Достижение целевого АД обычно требует комбинированной терапии, рекомендуется комбинировать блокаторы РААС с другими антигипертензивными препаратами.	I	A
Комбинация двух блокаторов РААС не рекомендуется.	III	C
Антагонисты альдостерона не могут быть рекомендованы при СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2, особенно в комбинации с блокатором РААС, учитывая риск ухудшения функции почек и гиперкалиемии.	III	C

Примечание: [1] — класс рекомендаций, [2] — уровень доказательности; АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек.

Таблица 32

Рекомендации по лечению нарушений липидного обмена у пациентов с ХБП

Рекомендации	Класс[1]	Уровень[2]
Рекомендовано использование статинов или комбинации статинов и эзетимиба у пациентов 3-5 стадии ХБП, не нуждающихся в диализе.	I	A
У пациентов, которые на момент инициации диализа получают терапию статинами или комбинацию статины/эзетимиб, особенно с АССЗ, рекомендовано продолжение терапии.	IIa	C
У пациентов с ХБП на диализе, не имеющих АССЗ, инициация терапии статинами не рекомендуется.	III	A

Примечание: [1] — класс рекомендаций, [2] — уровень доказательности; АССЗ — атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание, ХБП — хроническая болезнь почек.

Для контроля гликемии у пациентов с СД и ХБП С 1-3 (СКФ >30 мл/мин/1,73 м^2) в качестве терапии первой линии следует использовать метформин и иНГЛТ-2, для достижения целевых значений HbA_{1c} могут дополнительно использоваться и другие сахароснижающие препараты [1678, 1724, 1736].

Сердечная недостаточность. Распространенность нарушения функции почек при ХСН по данным различных исследований колеблется от 25% до 60%. Сочетание ХСН и ХБП описывается термином "хронический кардиоренальный синдром 2-го типа" [1694]. Нарушенная функция почек является важнейшим предиктором неблагоприятного прогноза у больных с ХСН наравне с тяжестью ХСН и ФВ ЛЖ. При СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2 риск смертности увеличивается в 2,1 раза, при сниженной систолической функции ЛЖ риск смерти пациентов при наличии почечной недостаточности возрастает в 3,8 раза, при неизмененной систолической функции — в 2,9 раза. При выраженных нарушениях сократимости миокарда ЛЖ снижение СКФ, как правило, совпадает с появлением другого неблагоприятного маркера — увеличением плазменной концентрации натрийуретических пептидов.

У пациентов с ХСН, особенно при уже имеющихся признаках почечной дисфункции, прогрессирующее нарастание креатинина сыворотки нередко наблюдают после назначения блокаторов РААС. Именно нарушение функции почек в наибольшей степени ограничивает применение этих классов ЛП у больных с ХСН, что всегда приводит к значительному снижению эффективности лечения последней, особенно с позиции улучшения долгосрочного прогноза. Следует подчеркнуть высокий риск дальнейшего ухудшения функции почек при ХСН, обусловленной назначением иАПФ в больших дозах без должного контроля креатинина и калия сыворотки, передозировкой петлевых или тиазидных диуретиков, применением некоторых антибактериальных препаратов, рентген-контрастных агентов, а также НПВС.

У пациентов со стабильной ХСН и ХБП проводимая терапия должна соответствовать требованиям современных рекомендаций, однако необходим тщательный контроль функции почек, а лечение следует начинать с назначения минимальных доз препаратов [247].

Алгоритм назначения блокаторов РААС (иАПФ и БРА) пациентам с ХСН и риском ухудшения функции почек:

- Противопоказаны при двустороннем стенозе почечных артерий, беременности, анамнезе ангионевротического отека.
- Оценить функциональное состояние почек (рСКФ) и уровень калия в сыворотке крови.
- Назначение блокаторов РААС требует особой осторожности в следующих ситуациях: калий сыворотки >5,0 ммоль/л, креатинин сыворотки >221 мкмоль/л (>2,5 мг/дл), рСКФ <30 мл/мин/1,73 м^2, САД <90 мм рт.ст.
- Начинать лечение с минимальных доз.
- Удвоение дозы следует проводить не ранее, чем через 2 недели при амбулаторном ведении пациентов; более быстрое увеличение дозы возможно у больных в стационаре при тщательном мониторировании состояния больного и функции почек.
- Следует стремиться к достижению целевых или, по крайней мере, максимально переносимых доз препаратов.
- Контроль сывороточных уровней креатинина и калия следует проводить через 1-2 нед. после начала терапии и через 1-2 нед. после последнего повышения дозы, после чего — 1 раз в 3 мес.

При назначении блокаторов РААС следует ожидать некоторого ухудшения функции почек и повышения уровня калия.

- Повышение уровня креатинина менее, чем на 50% от исходного или до уровня <266 мкмоль/л (3 мг/дл), снижение рСКФ на 25 мл/мин/1,73 м^2, повышение калия до уроня ⩽5,5 ммоль/л допустимо, никаких изменений терапии не требуется.
- Если уровень креатинина после назначения блокатора РААС повысился на 50-100% от исходного, следует уменьшить дозу блокатора РААС в 2 раза и оценить уровни креатинина и калия через 1-2 нед.
- При повышении уровня калия >5,5 ммоль/л, креатинина более, чем на 100% или >310 мкмоль/л (3,5 мг/дл) блокаторы РААС следует отменить и направить пациента на консультацию к нефрологу.
- При повышении уровней мочевины, креатинина или калия следует оценить возможность отмены нефротоксичных (прежде всего НПВС, аминогликозидов), калийсодержащих и калийсберегающих препаратов, при отсутствии признаков застоя — уменьшения дозы диуретиков.
- Уровни креатинина и калия следует мониторировать до их стабилизации.

Алгоритм назначения диуретиков пациентам с ХСН и риском ухудшения функции почек

- Оценить функциональное состояние почек (рСКФ) и уровень калия в сыворотке крови.
- Назначение диуретиков требует особой осторожности, если уровень креатинина сыворотки >221 мкмоль/л (>2,5 мг/дл) или рСКФ <30 мл/мин/1,73 м^2, поскольку может привести к ухудшению функции почек (или не дать диуретического эффекта).
- Комбинация с иАПФ или БРА может привести к гипотонии.
- Комбинация с другими диуретиками (петлевые+тиазидные) повышает риск гиповолемии, гипотонии, гипокалиемии и ухудшения функции почек.
- Комбинация с НПВС уменьшает диуретический эффект и увеличивает риск развития ОПП.
- Начинать лечение с минимальных доз.
- Контроль диуреза, сывороточных уровней мочевины, креатинина, МК, калия и натрия следует проводить через 1-2 нед. после начала терапии и после повышения дозы.

При ухудшении функции почек

- Исключить гиповолемию/дегидратацию.
- Отменить нефротоксичные препараты.
- Воздержаться от назначения АМКР.
- При использовании комбинации петлевого и тиазидного диуретика, отменить тиазидный диуретик.
- При необходимости — уменьшить дозу иАПФ или БРА.

Алгоритм назначения АМКР пациентам с ХСН и риском ухудшения функции почек

- Оценить функциональное состояние почек (рСКФ) и уровень калия в сыворотке крови.
- АМКР следует назначать с особой осторожностью в исключительных случаях при уровне калия сыворотки >5,0 ммоль/л, креатинина сыворотки >221 мкмоль/л (>2,5 мг/дл), рСКФ <30 мл/мин/1,73 м^2.
- Начинать лечение с минимальных доз.
- Повышение дозы, если необходимо, следует начинать через 4-8 нед. от начала терапии.
- Контроль сывороточных уровней креатинина и калия следует проводить через 1 и 4 нед. после начала терапии или повышения дозы, затем — на 8 и 12 нед., через 6, 9 и 12 мес., после чего — 1 раз в 4 мес.
- Если уровень калия >5,5 ммоль/л, уровень креатинина >221 мкмоль/л (>2,5 мг/дл) или рСКФ <30 мл/мин/1,73 м^2, следует уменьшить дозу в 2 раза и контролировать уровни калия и креатинина.
- Следует избегать комбинации калийсодержащих диуретиков с калийсодержащими и нефротоксичными препаратами (НПВС); некоторые заменители соли содержат значительное количество калия.
- Тройная комбинация АМКР, иАПФ и БРА противопоказана.

• При повышении уровня калия >6,0 ммоль/л, креатинина >310 мкмоль/л (3,5 мг/дл), снижении рСКФ <20 мл/мин/1,73 м^2 препарат следует отменить и направить пациента на консультацию к нефрологу.

Гиперурикемия. Всем пациентам с ГУ показана низкопуриновая диета и, по-возможности, исключение препаратов, нарушающих пуриновый обмен. Вопрос о целесообразности медикаментозной коррекции ГУ с целью нефро- и кардиопротекции при отсутствии клинических признаков подагрического артрита, уратного уролитиаза и уратного хронического интерстициального нефрита остается открытым в связи с отсутствием доказательной базы. Однако, по мнению экспертов, такая тактика целесообразна, препаратом выбора при этом является аллопуринол, который назначается с учетом функциональной способности почек.

ГЛАВА 8
Онкологические заболевания и коморбидность

Особенностями наличия нескольких заболеваний у одного больного (полиморбидность, мультиморбидность) являются следующие факторы: такие состояния часто встречаются у пожилых пациентов, они увеличивают тяжесть течения заболевания и приводят к ухудшению прогноза, также они приводят к сложности подбора медикаментозной терапии с учётом взаимовлияния ЛС и низкой комплаентности ввиду громоздкости схем лечения. Все это надо учитывать при выборе диагностических и лечебных мероприятий.

Особенности течения ЗНО в пожилом возрасте. Состояние пожилых больных с ЗНО существенно отличается от состояния больных других возрастных групп именно наличием сопутствующих заболеваний. В Западной Европе 25% населения составляют люди в возрасте 70 лет и старше. В США >50% диагностируемых злокачественных опухолей обнаруживается у пожилых пациентов.

В 2020 г. Европейская комиссия опубликовала отчет о состоянии онкологической помощи в 27 странах Европейского союза: рак всё чаще поражает людей старшего возраста. На людей старше 65 лет приходится 62% всех новых случаев рака и 76% смертей от этого заболевания. В возрасте 65 лет и старше только 8% больных с ЗНО не имеют сопутствующих заболеваний, у 37% — примерно 2 сопутствующих патологии, 3 сопутствующих патологии и более — у 55%.

Высокая степень коморбидности является независимым неблагоприятным прогностическим маркером, негативно влияющим на общее состояние и продолжительность жизни. Наиболее часто у пациентов встречаются ССЗ. Так, ИБС встречается у 20% после 65 лет, у 25% после 70 лет и у 30% после 80 лет.

Осложнения противоопухолевой терапии играют важную роль в течении ССЗ у пожилых людей. Кардиотоксичность развивается вследствие применения противоопухолевого лечения, особенно при уже имеющихся ССЗ и их ФР.

8.1. Подходы к профилактике осложнений химиотерапии онкологических больных с коморбидностью

Химиотерапия, проводимая по поводу онкологических заболеваний, у больных пожилого и старческого возраста вызывает осложнения по силе и длительности превосходящие осложнения, встречающиеся у молодых пациентов. Поэтому важно подготовиться к проведению курса противоопухолевого лечения: провести профилактику осложнений ИБС, аритмии, противоязвенную терапию, профилактику бронхолегочных осложнений, профилактику почечной и печеночной недостаточности, провести дополнительное лечение в промежутке между курсами химиотерапии при необходимости, профилактику электролитных, дисметаболических нарушений, тромбопрофилактику.

Определяющими факторами назначения терапии при коморбидности являются: статус пациента до лечения, клиренс креатинина, ограничение использования нейро- и кардиотоксичных препаратов. Статус больных с коморбидной патологией имеет ряд особенностей, чаще проявляющихся у пожилых пациентов: угнетение функциональной активности костного мозга; ССЗ; заболевания органов дыхания; снижение гломерулярной фильтрации; изменение метаболической функции печени; сопутствующие неврологические заболевания; психологические проблемы; этические, социальные, экономические проблемы

К препаратам, доказавшим свою эффективность в *предупреждении и лечении кардиотоксичности* относят: иАПФ, БРА, АМКР, статины, дексразоксан, антитромбоцитарные препараты, антикоагулянты, ББ.

Выявление патологии миокарда и начало кардиопротективной терапии онкологических больных на ранних стадиях является обязательным условием правильного ведения пациентов при проведении химиолучевой терапии. Необходимо также помнить о коррекции ФР ССЗ. Регулярные физические нагрузки, правильное питание, нормализация ИМТ, лечение АГ, СД, предиабета, гиперлипидемии позволяют обеспечить кардиопротекцию, улучшить переносимость противоопухолевого лечения и КЖ онкологических пациентов.

Тромбозы и эмболии, возникающие у онкологических больных, представляют высокую угрозу роста летальности. Часто венозные тромбозы у больных с онкологическими заболеваниями протекают бессимптомно, но в последующем приводят к ТЭЛА. Как при любом виде тромбоза, пусковым механизмом является сочетание патологических факторов, известное под названием *триады Вирхова:* замедление кровотока; повреждение эндотелиальной выстилки сосуда; гиперкоагуляция крови.

Онкологические заболевания ассоциированы с гиперкоагуляцией, с венозными и артериальными тромбозами. В основе этих осложнений лежат следующие процессы: прямое индуцирование вазоспазма, эндотелиальные повреждения, развитие артериального тромбоза.

Лучевая терапия и химиотерапевтические препараты могут привести к изменениям эндотелия

сосудов, тромбообразованию в сосудах малого и крупного диаметра. Наличие активной опухоли воздействует практически на каждый компонент триады Вирхова. ФП является важной причиной увеличения риска эмболий при онкологических заболеваниях. Гораздо чаще ФП встречается у онкологических больных, чем у пациентов, не имеющих ЗНО (OR 1,19; 95% ДИ 1,02-1,38). Общая распространенность ФП у онкологических пациентов составляет примерно 14,1%. Возможно, это объясняется некоторыми общими ФР, характерными для обоих состояний: пожилым возрастом, ожирением, наличием СД и курением. В 2022 г. было опубликовано исследование, в котором была объективизирована необходимость создания новой шкалы риска инсульта и эмболий при ФП, где одним из значимых компонентов будет наличие у больного рака легких, молочной железы, толстой кишки и простаты (авторы назвали шкалу CHA_2DS_2-VASc).

8.2. Наиболее частые варианты коморбидности при онкологических заболеваниях, особенности прогноза

Наиболее частыми сопутствующими патологиями при онкологических заболеваниях являются АГ, ХОБЛ, СД, ХБП.

При этом отмечен повышенный риск возникновения внезапной остановки сердца, аритмии, СН, перикардита, клапанной болезни сердца и тромбоза глубоких вен. Через 5 лет после начала онкологического заболевания риск ИМ и инсульта повышается. Наличие комплекса хронических заболеваний у пациентов с ЗНО вносит существенные коррективы в тактику лечения и влияет на результаты терапии сердечно-сосудистой патологии и рака.

Сложная взаимосвязь ЗНО и сопутствующих заболеваний не всегда отражена в рекомендациях, и используется подход, основанный на лечении одной патологии, что потенциально негативно сказывается на результатах их лечения.

Психологический стресс является одним из немаловажных ФР патогенеза ССЗ в общей популяции, а особенно у онкологических больных. Примерно у 15-25% пациентов с ЗНО наблюдается депрессия. Так, например, исследователи отмечают высокую выраженность психических нарушений при наличии кардиоваскулярной патологии у пациенток с раком молочной железы. Во многих исследованиях акцентируется внимание на образе жизни как важном факторе, влияющем на выживаемость и тяжесть коморбидной кардиоваскулярной патологии у больных с ЗНО.

Программы кардиореабилитации, направленные на ограничение психологического и физиологического стресса, снижение риска смертности по причине ССЗ и улучшение сердечно-сосудистой функции, помогают пациентам достичь более высокого уровня КЖ. Пациенты должны получить консультацию по вопросам питания (для оценки своего состояния и управления МТ), физической активности и специальных упражнений, вести контроль за АД, уровнем липидов, проводить лечение СД, отказаться от курения. Это позволяет достичь улучшения психосоциальной ситуации.

В когортном клиническом исследовании, которое проводилось в г. Гамбурге с августа 2017 г. по октябрь 2020 г., изучена взаимосвязь КЖ онкологических пациентов, проходящих химиотерапию и клинических кардиальных параметров. Научные работы указывают на высокий риск возникновения сердечно-сосудистой патологии среди пациентов, получивших противоопухолевое лечение. Решение проблем кардиотоксических эффектов химиотерапии, определение методов профилактики и лечения коморбидности и КЖ онкологических больных с ССО является актуальным и недостаточно изученным, что требует проведения дальнейших исследований.

Учитывая высокую распространенность ССЗ и, в частности, АГ, а также патологии эндокринных желез у онкологических пациентов, далее более подробно представлены основные аспекты взаимодействия этих заболеваний с ЗНО.

Артериальная гипертония при ЗНО. АГ является самым распространенным коморбидным состоянием у онкологических пациентов и ФР кардиоваскулярной токсичности, а также ФР инсульта, ИБС, заболеваний периферических артерий, ХСН и ХБП [1737].

Риск развития АГ возрастает при использовании ингибиторов ангиогенеза на 17-80%, алкилирующих препаратов — на 36-39%, иммунодепрессантов — на 30-80%.

Отмечено, что у пациентов с ЗНО и АГ выше летальность. Выявлена также другая закономерность: у пациентов с АГ ЗНО развивается чаще на 7-15% по сравнению с нормотензивными пациентами. С АГ ассоциированы определенные типы ЗНО: у мужчин — рак предстательной железы, у женщин — рак эндометрия и молочной железы, также АГ связана с раком почки, колоректальным раком и меланомой. Важную роль в патогенезе ЗНО при АГ играют оксидативный стресс и гиперпродукция ангиотензина II.

Эффективное лечение АГ снижает смертность от ХСН, ИМ, инсульта и почечной недостаточности.

Ряд противоопухолевых препаратов и ЛС, используемых при сопроводительной терапии, могут индуцировать развитие АГ. К ним относятся ингибиторы VEGF (сунитиниб, сорафениб, бевацизумаб и др), алкилирующие средства (цисплатин, циклофосфамид), фторпиримидины, паклитаксел, винкристин, эверолимус, карфилзомиб, ритукси-

Таблица 33

Механизмы развития АГ при противоопухолевой терапии [адаптировано из 1737]

Препарат	Механизмы повышения АД
Ингибиторы VEGF Бевацизумаб Рамуцирумаб Сунитиниб Сорафениб	1. Угнетение пути метаболизма NO и уменьшение вазодилатации 2. Увеличение эндотелина-1, вазоконстрикции и сосудистого ремоделирования 3. Системная тромботическая микроангиопатия и оксидативный стресс
Ингибиторы митоза винкристин	Митоз-опосредованное ингибирование пролиферации эндотелиальных клеток Апоптоз эндотелиальных клеток, обусловленный активацией каспаз
Антиметаболиты гемцитабин	Тромботическая микроангиопатия Связываются с дезоксирибонуклеиновой кислотой и ингибируют деление клеток
Алкилирующие препараты Циклофосфамид Хлорамбуцил Бусульфан Цисплатин-подобный эффект	Почечная токсичность и микроальбуминурия Нарушение функции эндотелия Алкилируют и повреждают ДНК
Ингибиторы кальциневрина Циклоспорин Такролимус	Констрикция почечных артерий Активация ренин-ангиотензиновой системы Задержка натрия Иммунодепрессивные агенты, ингибируют Т-хелперы
Ингибиторы протеасом карфилзомиб	Тромботическая микроангиопатия Уменьшение содержания NO и связанная с этим вазоконстрикция
Стероиды дексаметазон	Задержка жидкости Нарушение сосудистой реактивности

маб, стероидные гормоны, НПВС, эритропоэтин. В таблице 33 представлены основные механизмы развития АГ при проведении противоопухолевой терапии.

К ФР развития *АГ при противоопухолевой терапии* относятся:

— АД ⩾140/90 мм рт.ст. до начала терапии;

— СД;

— ССЗ (ишемический инсульт, ТИА, кровоизлияние в мозг в анамнезе; ИМ, стенокардия, коронарная реваскуляризация; СН; болезни периферических артерий);

— субклиническое поражение органов-мишеней (гипертрофия ЛЖ; ХБП со снижением СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2, микроальбуминурия;

— утолщение комплекса интима-медиа сонных артерий >0,9 мм, наличие атеросклеротических бляшек);

— ФР ССЗ (курение, дислипидемия, ожирение и избыточная МТ (ИМТ >25 кг/м^2), малоподвижный образ жизни).

По рекомендациям согласованного мнения российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии перед началом пациентам химиотерапии, потенциально вызывающей АГ, как минимум за 3 дня (лучше за 5-7 дней) и в течение 7 дней после ее начала или изменения АГТ *рекомендуется домашнее мониторирование АД*.

При лечении *ингибиторами VEGF повышается риск развития тяжелой формы АГ*, ишемии миокарда, систолической/диастолической дисфункции миокарда, артериальной тромбоэмболии. Повышение АД происходит уже в течение первого дня терапии, плато обычно достигается в течение 6-10 дней. В процессе противоопухолевой терапии рекомендуется измерение офисного АД на каждом визите, а также самостоятельное измерение АД в домашних условиях на первом цикле терапии, после каждого повышения дозы ингибитора VEGF, и затем, как минимум, каждые 2-3 нед. во время лечения.

У пациентов высокого и очень высокого риска следует рассмотреть проведение ЭхоКГ каждые 3 мес. в течение 1 года терапии, при необходимости длительной терапии — 1 раз в 6-12 мес.

Согласно рекомендациям ЕОК по кардиоонкологии (2022 г.) предлагается следующий алгоритм ведения онкологических пациентов с АГ (рисунок 17).

Не рекомендуется применять для лечения АГ при терапии ингибиторами VEGF недигидропиридиновые АК — верапамил, дилтиазем в связи с нежелательными межлекарственными взаимодействиями, а также диуретики (нарушение электролитного баланса, удлинение интервала QTc). Препаратами выбора являются иАПФ или БРА, дигидропиридиновые АК или ББ.

При повышении АД до 180/110 мм рт.ст. противоопухолевую терапию необходимо приостановить. Лечение может быть возобновлено при достижении уровня САД <160 и ДАД <100 мм рт.ст. При

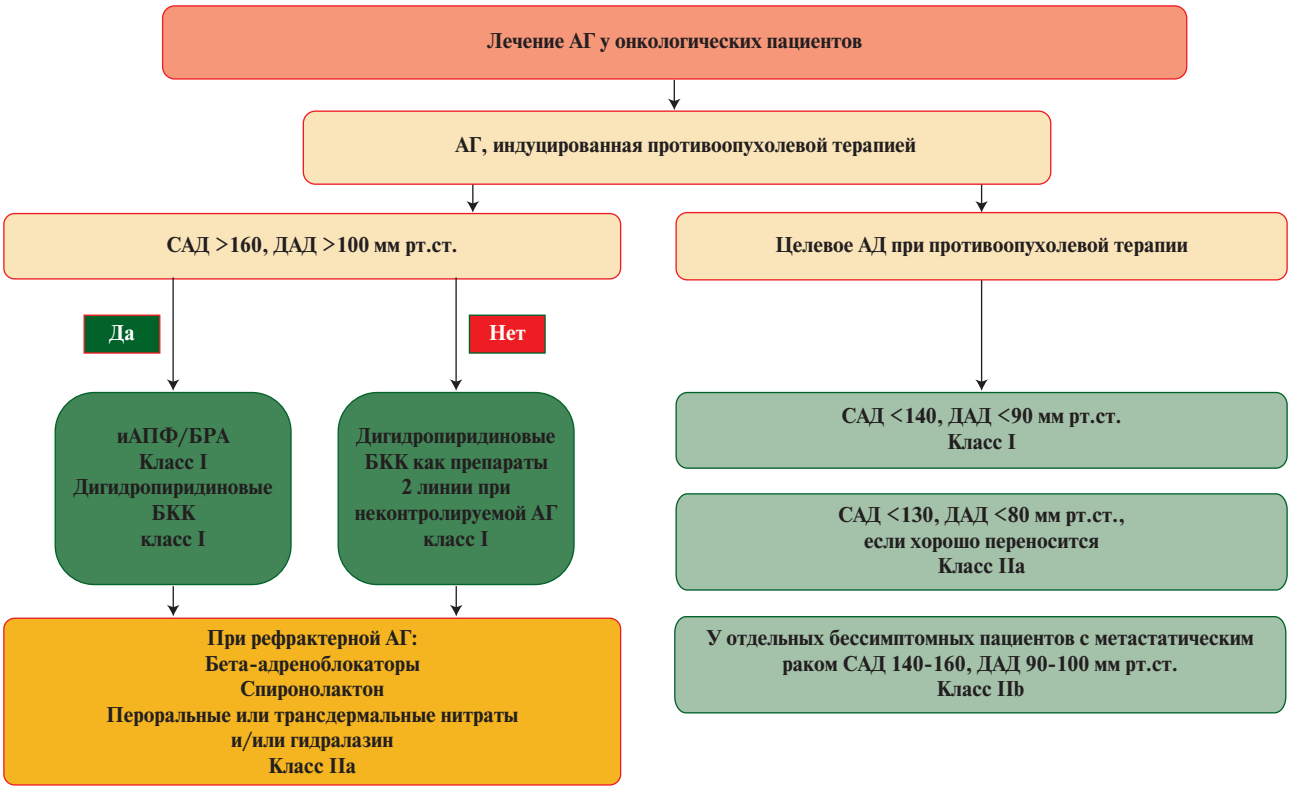


Рис. 17 Ведение онкологических пациентов с АГ (адаптировано из клинических рекомендаций ESC по кардиоонкологии, 2022).
Примечание: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, БКК — блокаторы кальциевых каналов, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ДАД — диастолическое артериальное давление, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, САД — систолическое артериальное давление.

наличии метастатического рака с прогнозом жизни <1 года необходимо лечение АГ с САД >160 мм рт.ст. Необходимо также проводить скрининг протеинурии, при ее наличии препаратами выбора являются иАПФ или БРА.

При лечении меланомы, немелкоклеточного рака легких, колоректального рака используются *таргетные препараты* ингибиторы BRAF (дабрафениб, энкорафениб, вемурафениб) и MEK (биметиниб, кобиметиниб, траметиниб), которые также могут вызвать АГ у 6-26% больных. При лечении этими препаратами необходимо измерять АД каждые 4 нед., а также регистрировать ЭКГ каждые 4 нед. и после увеличения дозы препарата в связи с риском удлинения QT и развития жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма. Таким образом, необходимо адекватно контролировать АД у онкологических пациентов, так как предсуществующая гипертония связана с худшим прогнозом и повышенной смертностью.

Хронические заболевания легких представляют потенциальную опасность для онкологического пациента на этапах противоопухолевого лечения, ввиду вероятности их обострения, декомпенсации с развитием дыхательной недостаточности под влиянием множества внелегочных факторов, связанных с химиотерапией, операцией, кровопотерей, а также с ограничением легочных функций в результате удаления части или целого легкого, присоединения таких осложнений, как пневмо-, гидроторакс, ателектазы, пневмония, нарушения проходимости дыхательных путей.

Хроническая обструктивная болезнь. Состояние дыхательных функций пациента — один из главных факторов, определяющих степень риска и исход противоопухолевого лечения в целом. Анализ соматического состояния онкологических больных в возрастной группе от 55 до 80 лет, показывает наличие сопутствующей патологии практически у всех обследованных. Преобладают пациенты с ХОБЛ 1-2 стадий, ИБС с явлениями стенокардии напряжения 1-2 функционального класса, гипертонической болезнью 1-2 стадии. Правильнее говорить о кардиореспираторной системе как едином комплексе обеспечения организма кислородом, учитывая включение компенсаторных механизмов сердечно-сосудистой системы при нарушениях дыхания и наоборот. Обе системы тесно взаимосвязаны, поэтому при оценке состояния дыхательной системы нельзя обойтись без одновременного учета состояния сердца и кровообращения. Особое значение функциональная способность кардиореспираторной системы приобретает при ЗНО легких.

Лечение онкологических заболеваний легких, конкурирующих с ХОБЛ, является сложной задачей, поскольку ХОБЛ может увеличить риск послеоперационных осложнений и снизить выживаемость пациентов.

Эмфизема легких — хроническое прогрессирующее заболевание, которое характеризуется патологическим расширением воздушных пространств дистальнее терминальных бронхиол с деструктивными изменениями альвеолярных стенок. Пациенты должны быть обследованы на наличие гипоксемии в покое, при нагрузке и/или во время сна. Хронический дыхательный ацидоз приводит к компенсационному метаболическому алкалозу. Оценка уровня бикарбоната полезна для последующих оценок прогрессирования заболевания.

Бронхиальная астма — хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей с развитием бронхиальной гиперреактивности, что приводит к повторяющимся эпизодам свистящих хрипов, одышки, чувству заложенности в груди и кашлю. У пациентов с показателями спирометрии в пределах нормы следует провести дополнительное исследование для выявления бронхиальной гиперреактивности — ингаляционный тест с метахолином. Тест является высокочувствительным, поэтому положительный результат является подтверждением БА.

Синдром ожирения-гиповентиляции устанавливается при наличии триады: "ожирение (>30 кг/м^2); дневная гиповентиляция ($PaCO_2$ >45 мм рт.ст.); ночные нарушения дыхания (повышение $PaCO_2$ >10 мм рт.ст. по сравнению с дневным уровнем либо десатурация, не связанная с апноэ)". Наличие синдрома ожирения-гиповентиляции повышает риск осложнений, включая СН (метаболическая кардиомиопатия), стенокардию, ЛГ, появление *cor pulmonale*, а также увеличивает смертность. Выявление в предоперационном периоде пациента с ожирением и эпизодами апноэ/гипопноэ должно насторожить врача на предмет возможного синдрома ожирения-гиповентиляции. Необходимо провести скрининг, используя соответствующие опросники, измерение сатурации с помощью пульсоксиметра и уровня бикарбоната сыворотки крови.

Пациенты с высоким риском синдрома ожирения-гиповентиляции перед проведением хирургического вмешательства должны быть направлены к специалистам для проведения полисомнографии с возможным последующим использованием аппаратов CIPAP в периоперационном периоде, планированием хирургической и анестезиологической тактики при проведении оперативного вмешательства, а также соответствующего мониторинга в раннем послеоперационном периоде.

Легочная гипертензия — патофизиологическое и гемодинамическое состояние, характеризующееся повышенным средним давлением в легочной артерии выше 25 мм рт.ст. в покое. Наличие ЛГ повышает риск таких послеоперационных осложнений, как правожелудочковая СН, ишемия миокарда, гипоксия. При проведении некардиальных оперативных вмешательств предикторами являются функциональный класс выше III по классификации NYHA, правожелудочковая СН и длительное время анестезии. Пациенты, получающие специфическую терапию ЛГ (АК, простаноиды, антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5), должны принимать ЛП вне зависимости от периода голодания перед выполнением оперативного вмешательства, поэтому следует рассмотреть возможность замены на их аналоговые парентеральные/небулайзерные формы.

Поскольку наибольшая смертность приходится на ранний послеоперационный период, следует предусмотреть необходимость соответствующего мониторинга на протяжении как минимум 24 ч. При прогрессировании имеющейся правожелудочковой СН в послеоперационном периоде рекомендуется скорректировать дозировку диуретиков и, при необходимости, проводить вазопрессорную поддержку добутамином. В случае прогрессирования правожелудочковой недостаточности, резистентной к терапии, под наблюдением специалиста возможно рассмотрение вопроса о применении легочных вазодилататоров (ингаляционных и внутривенных).

8.3. Особенности функциональных обследований и предоперационной подготовки онкоторакальных больных

8.3.1. Функциональная оценка респираторной системы у онкоторакальных больных

Спирометрия является "золотым стандартом" как метод объективизации резервов системы органов дыхания у пациентов, которым планируется хирургическое лечение по поводу рака легкого, за счет своей хорошей стандартизованности, доступности и неинвазивности.

Для предоперационной оценки дыхательных резервов основным спирометрическим показателем считается $ОФВ_1$. Условная норма исчисляется показателями 75-84%, умеренные отклонения 55-74%, значительные 35-54%, резкие менее 35%. Выявлено, что снижение $ОФВ_1$ <60% (на каждые 10%) является фактором прогноза послеоперационных осложнений, в том числе респираторных и кардиальных. Проведение пробы с бронхолитиком призвано оценить реверсивность обструктивных нарушений (исключение БА), определить степень и тяжесть дыхательной недостаточности и косвенным образом оценить эффективность проводимой терапии.

Обязательным аспектом планирования оперативного вмешательства у онкоторакальных больных является расчет предполагаемого послеоперационного $ОФВ_1$, который вычисляется по формуле:
ППО $ОФВ_1$ = (дооперационная $ОФВ_1$/Т) x R,
Т = (19 — число ателектазированных сегментов),
R = (Т — число удаляемых функционирующих сегментов).

Тем не менее, согласно ряду исследований, спирометрия не дает прямой информации о степени газообмена. Показатель $ОФВ_1$ не всегда может достоверно прогнозировать риски развития осложнений у пациентов с ХОБЛ, что обусловлено "редукционным эффектом": у онкоторакальных больных с ХОБЛ от умеренной до тяжелой степени тяжести резекция наиболее пораженной паренхимы может улучшить показатели биомеханики дыхания как после операции, так и в течение 3-6 мес. после лобэктомии, таким образом демонстрируя, что риск развития осложнений у этих пациентов ниже, чем ожидается у пациентов без ХОБЛ. Также отдельной проблемой являются пациенты с буллезной эмфиземой, которая зачастую требует отдельного хирургического лечения.

Очень информативным методом оценки резервов дыхательной системы является ***исследование диффузионной способности легких (DLCO)***: количество двуокиси углерода (CO), проникающее через аэрогематический барьер за 1 мин на 1 мм рт.ст. градиента давления. Во время проведения данной процедуры пациенту предлагается вдохнуть газовую смесь с 0,3% CO и на 10 сек задержать дыхание, затем измеряется концентрация CO в выдыхаемом воздухе.

По результатам проведённых фундаментальных исследований показано, что корреляция между $ОФВ_1$ и DLCO не всегда адекватная, >40% пациентов с $ОФВ_1$ >80%, может иметь DLCO <80%, и 7% из них могут иметь ППО DLCO <40%.

Снижение уровня DLCO является достоверным предиктором сердечно-легочных осложнений и высокой летальности даже у пациентов с нормальным $ОФВ_1$.

При DLCO >80% — риск развития осложнений классифицируется как низкий, при DLCO <40% — крайне высокий риск по причине, не связанной с онкологическим процессом.

Достаточно широкое применение для оценки резервов респираторной системы нашли нагрузочные тесты. К ним относят: лестничную (подъем по ступенькам вверх на 22 м) или маршевую (6 мин ходьбы — 400 м) пробу. Перед началом и в конце теста оценивается одышка по шкале Борга (от 0 до 10), ЧСС, частота дыхательных движения и показатель сатурации крови. Проведение нагрузочной пробы прекращается при возникновении очень тяжелой одышки, боли в грудной клетке, головокружении, боли в ногах или при снижении SaO_2 до 80-86%. Во время проведения маршевой пробы измеряется пройденное за 6 мин расстояние в метрах (6MWD) и сравнивается с должным показателем.

Должный показатель **для мужчин** рассчитывается по формуле:
6MWD (i)=7,57 x рост — 5,02 x возраст — 1,76 x масса — 309
или
6MWD (i)=1140-5,61 x ИМТ — 6,94 x возраст.

Нижняя граница нормы = должный 6MWD (i) — 153м.

Должный показатель **для женщин**:
6MWD (i)=2,11 x рост — 2,29 x масса — 5,78 x возраст + 667
или
6MWD (i)=1017 — 6,24 x ИМТ — 5,83 x возраст.

Нижняя граница нормы = должный 6MWD (i) — 139м.

Прохождение пробы соответствует уровню пикового потребления кислорода >15 мл/кг/мин при кардиопульмональном нагрузочном тесте, что характерно для низкого операционного риска.

Кардиопульмональный нагрузочный тест включает в себя запись электрокардиограммы, ЧСС, исследование минутной вентиляции и поглощения кислорода в минуту — проводится расчет максимального (пикового) потребления кислорода (VO_2max).

При VO_2max >75% (>20 мл/кг/мин) ситуация расценивается как низкий операционный риск, при VO_2max <35% (<10 мл/кг/мин) — операция не рекомендуется.

Абсолютными противопоказаниями к проведению теста являются: острый ИМ, нестабильная стенокардия, острая пневмония, тяжелая степень течения гипертонической болезни у лиц пожилого возраста, недавно перенесенная тяжелая ортопедическая травма.

Также перспективным методом оценки резервов дыхательной системы является ***радиоизотопное/перфузионное сканирование лёгких***. Применяются изотопы технеция и ксенона. Этот метод позволят выявить очень тонкие отклонения в вентиляции отдельных участков легких, которые не могут быть обнаружены другими методами, позволяет обнаружить сегментарное нарушение кровообращения.

Методика также используется для объективизации предполагаемого послеоперационного ОФВ1 (ППО $ОФВ_1$), который рассчитывается по специальной формуле:
ППО $ОФВ_1$=предоперационный $ОФВ_1$ x (1 — доля общей перфузии в резецированных легких).
ППО $ОФВ_1$ = предоперационной $ОФВ_1$ x (1 — Y/Z) (где Y = количество функционирующих сегментов, планируемых к удалению и Z = общее количество функционирующих сегментов).

Таким образом, у онкоторакальных больных риск оперативного вмешательства оценивается по результатам проведенного функционального обследования.

При показателях ППО $ОФВ_1$ и ППО DLCO >60% у неотягощенных пациентов по кардиальной патологии риск операции расценивается как низкий. Если данные показатели колеблются в пределах 30-60% — проводится маршевая или лестничная проба, при прохождении которой ситуация расценивается как низкий риск. При не пройденной пробе или в случае с пациентом, который имеет кардиальную патологию, выполняется кардиопульмональный нагрузочный тест для определения пикового потребления кислорода. Если он составляет >20 мл/кг/мин — риск оценивается как умеренный, при значении 10-20 мл/кг/мин — риск считают средним, если менее 10 мл/кг/мин — пациента относят к группе высокого риска.

Пациентам без сопутствующей патологии с показателем $ОФВ_1$ >80% и DLCO >80% возможно выполнение пневмонэктомии с низким риском. Для больных, которым планируется выполнение анатомической резекции легкого, при ППО $ОФВ_1$ и ППО DLCO >60% никаких дополнительных тестов не рекомендуется (низкий риск). При снижении показателя $ОФВ_1$ или DLCO <80% у пациентов, которым планируется пневмонэктомия или лобэктомия, рекомендуется определение VO_2max. При VO_2max >75% — пневмонэктомия возможна. При VO_2max <35% лобэктомия или пневмонэктомия не рекомендованы. При VO_2max 35-75% необходим расчет ППО $ОФВ_1$, ППО DLCO, ППО VO_2max и планирование оперативного вмешательства в максимальном рассчитанном допустимом объеме.

8.3.2. Функциональная оценка кардиальной системы у онкоторакальных больных

Выполнение ***12-канальной ЭКГ*** целесообразно всем пациентам (в том числе без клинической картины патологии со стороны седечно-сосудистой системы),

Относительными признаками высокого риска развития ССО по данным 12-канальной ЭКГ являются: не синусовый ритм; отклонения от изолинии сегмента ST-T; гипертрофия ЛЖ; патологический зубец Q; нарушения проводимости.

ЭхоКГ сердца является "золотым стандартом" для оценки функции ЛЖ. ЭхоКГ в покое для оценки функции ЛЖ у пациентов без клинической симптоматики не рекомендуется.

Выполнение ЭхоКГ перед операцией показано всем пациентам, которым планируется проведение оперативного вмешательства высокого риска, при клиническом подозрении на поражение сердечных клапанов (шумы в сердце, симптомы СН, низкая толерантность к нагрузке, изменения на ЭКГ (гипертрофия ЛЖ) или на рентгенограмме; в случае подозрения на тяжелую дисфункцию ЛЖ (пациенты с анамнезом СН, одышкой неясной этиологии, пациенты после ИМ с исходом в левожелудочковую недостаточность и низкую функциональную способность); при выраженной кардиомегалии — кардиоторакальный индекс >60% по данным рентгенографии.

В плане нагрузочных проб по показаниям рекомендуется проведение ***ЭКГ с физической нагрузкой (тредмил-тест), суточное мониторирование ЭКГ*** (холтеровское мониторирование), ***велоэргометрия***, кардиопульмональный нагрузочный тест.

Стресс-ЭхоКГ проводят с целью выявления зон гипокинеза во время катехоламиновой стимуляции, вызванной физической нагрузкой либо фармакологическими препаратами (добутамин). Метод показан при наличии у пациента 2-3 клинических ФР перед выполнением операций высокого риска.

Сцинтиграфию с таллием выполняют с целью выявления очагов ишемии до и после физической нагрузки или введения фармакологических препаратов при противопоказании к нагрузкам (добутамин), а также для оценки неоднородности коронарного кровообращения при введении вазодилататоров (аденозин, дипиридамол).

Коронарография является инвазивной манипуляцией, поэтому выполняется у пациентов с нестабильной стенокардией, а также перенесшим в анамнезе ИМ. Показания к ее проведению должны быть четко сформулированы.

Предоперационная коронарография рекомендована онкоторакальным пациентам с неконтролируемой медикаментозной терапией стенокардией, а также перенесшим в анамнезе ИМ. Если у пациента имеются нормальные ангиограммы в течение последних двух лет до момента предполагаемого оперативного вмешательства, и нет клинического ухудшения состояния, то повторная коронарография не показана.

По результатам проведенного обследования проводится оценка кардиальной системы. Высокий риск выставляется пациентам, перенесшим ИМ, ОНМК, а также больным, имеющим клиническую картину стенокардии, СН, СД. При наличии любого ССЗ, требующего лекарственного лечения, вновь выявленной кардиальной патологии, а также в случае, если пациент не может подняться по лестнице на два пролета, необходима консультация кардиолога для решения вопроса о проведении неинвазивных тестов, подбора кардиальной терапии и выработки тактики лечения по конкурирующей кардиальной патологии.

8.3.3. Предоперационная подготовка онкоторакальных пациентов высокого риска

Согласно проведенным исследованиям, предоперационные мероприятия (пререабилитация) целесообразны у пациентов при показателях ППО $ОФВ_1$ или ППО DLCO <60%, VO_2max <10 мл/кг/мин или <35%.

Мероприятия по предоперационной подготовки включают в себя: всестороннее обследование с целью установления стадии онкозаболевания, выявление сопутствующей патологии и оценка функционального статуса; тщательный отбор больных (консилиум), подлежащих хирургическому лечению как с онкологических, так и с анестезиологических позиций. Необходимо детальное планирование объема операции, отказ от паллиативных операций при отсутствии ургентных осложнений и выбор альтернативных вариантов лечения у соматически отягощенных больных при сомнительном онкологическом прогнозе.

Для оценки риска послеоперационных осложнений (хирургических, сердечно-сосудистых, бронхолегочных и т.п.) нам представляется удобной **шкала Чарльсон**, которая представлена онлайн-калькулятором и дает наиболее объективную оценку.

Лечебная физкультура является неотъемлемой частью предоперационной подготовки пациента.

Дыхательная гимнастика (рекомендуется выполнять упражнения три раза в день) преследует следующие цели: укрепление дыхательных мышц; улучшение диафрагмального дыхания, координации мышц, участвующих в дыхательном процессе и повышение их производительности; стимуляцию дыхания, обеспечение устойчивого максимального вдоха. Применяются методы мышечной релаксации и управления.

Обязательным аспектом являются ***физические тренировки*** (ходьба, подъем по лестнице, велоэргометр, подъем гантелей 0,2-1,4 кг) и профилактика постторакотомического болевого синдрома (движения в плечевых суставах, в верхних и нижних конечностях, стоя вверх из положения сидя и при ходьбе). Занятия нужно проводить под строгим мониторингом сердечного ритма, АД и уровня сатурации.

Необходимым пунктом предоперационной подготовки является ***отказ от вредных привычек***, а именно от курения. Целесообразен полный отказ за месяц до операции и после лечения, по показаниям проводится никотиновая заместительная терапия.

Требуется коррекция ***нутритивной недостаточности***. Исследования показали, что снижение МТ более чем на 10% в течение 6 мес. или более чем на 5% за месяц ассоциированы с высокой летальностью. Пациентам со снижением МТ рекомендуется высококалорийная диета с повышенным содержанием белка, а также дозированные физические нагрузки, обладающие анаболическим действием. Рекомендовано применение сиппингов, при необходимости — парентеральное питание.

Рекомендуется ***обучение больных*** энергосберегающим технологиям — как правильно дышать, кашлять, мыться, проведение сеансов психотерапии, тромбопрофилактика (оценка риска, планирование антикоагулянтной профилактики/терапии). Предоперационную подготовку целесообразно проводить в сформированных группах больных (6-8 чел.) с участием специалистов разного профиля в течение 6-8 нед. 3 раза в неделю.

Предоперационная подготовка невозможна без фармакологической поддержки, а именно ***респираторной терапии***. Предпочтительным путем введения бронхолитиков является ингаляционный (небулайзер). Выбор между β-адреномиметиками, холинолитиками, теофиллином зависит от их доступности, индивидуальной чувствительности больных к их действию и отсутствия побочных эффектов. При II-IV стадии ХОБЛ и у больных, имеющих сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы (ИБС, нарушения сердечного ритма, АГ и др.), в качестве ЛП первого ряда предпочтительны холинолитики. Не рекомендуются β_2-агонисты короткого действия в качестве монотерапии для регулярного применения. Метилксантины эффективны при ХОБЛ, но в связи с возможностью развития побочных эффектов они относятся к препаратам "второго" ряда. Положительным влиянием на течение ХОБЛ обладают только теофиллины длительного действия. Регулярное лечение бронхорасширяющими средствами длительного действия (тиотропия бромид, формотерол, салметерол) показано при ХОБЛ средней тяжести, тяжелого и крайне тяжелого течения. Комбинация нескольких бронхорасширящих средств (например, холинолитиков и β_2-адреномиметиков короткого или длительного действия, холинолитиков и теофиллинов, β_2-адреномиметиков и теофиллинов) может повысить эффективность и снизить вероятность развития побочных эффектов по сравнению с монотерапией одним препаратом.

Неотъемлемой частью предоперационной подготовки онкоторакальных пациентов является ***кардиотропная поддержка***. Благодаря достижениям доказательной кардиологии ***ББ*** занимают одно из ведущих мест в лечении больных с различными патологиями сердечно-сосудистой системы, например, при ИБС, АГ. Эти ЛП снижают частоту кардиальных осложнений, положительно влияют на клиническое течение заболевания и улучшает КЖ больных. Установлено, что назначение ББ пациентам с ХОБЛ, перенесшим ИМ, снижает риск смертности на 40%.

Однако пациенты онкоторакального профиля на фоне конкурирующей кардиальной патологии довольно часто имеют также сопутствующие заболевания, которые являются абсолютными или относительными противопоказаниями к назначению ББ. В это число входят больные с ХОБЛ, у которых использование ББ ограничено, что связано с блокадой β_2-рецепторов бронхов в связи их неблагоприятным влиянием на параметры ФВД в виде ухудшения бронхиальной проходимости.

Однако это утверждение верно лишь для неселективных или малоселективных ББ. Селективные ББ (бисопролол, бетаксолол, атенолол и метопролол) не оказывают клинически значимого влияния на параметры ФВД. Именно селективность ББ в отношении β_1-адренорецепторов определяет низкую частоту побочных эффектов ЛП этой группы. Однако даже среди селективных ББ препараты разнятся по их воздействию на те или иные группы β-рецепторов. Наиболее выраженной кардиоселективностью обладает бисопролол, благодаря чему, по данным ряда исследователей, он не изменяет сопротивление дыхательных путей у больных с хроническим обструктивным бронхитом в отличие, например, от атенолола, который обладает меньшей кардиоселективностью.

Хотя, конечно, у больных с БА при назначении даже высокоселективных ББ необходимо периодически контролировать не только клиническое состояние, но и параметры ФВД.

Таким образом, наличие ХОБЛ не является абсолютным противопоказанием к назначению ББ, если у пациента имеется АГ, ИБС либо СН. Вероятность развития бронхообструкции у больных с хроническими заболеваниями легких тем меньше, чем выше селективность применяемого ББ и чем меньше используемая доза. Следовательно, правильный выбор ББ у этой категории больных позволит повысить эффективность лечения сердечно–сосудистых заболеваний, не ухудшая при этом течение хронических заболеваний легких и снизить количество осложнений. В настоящее время у врачей по-прежнему остается настороженность в отношении назначения ЛП, необходимых для улучшения прогноза и клинического течения ИБС у пациентов с ХОБЛ, а именно ББ, иАПФ и аспирина.

В данной ситуации группа ЛП ***ингибиторов I_f-каналов*** синусового узла, открывает дополнительные перспективы для выбора адекватной антиангинальной терапии у больных с кардиореспираторной патологией. Ивабрадин изолированно угнетает только автоматическую активность синусового узла, но, в отличие от АК и ББ, не оказывает влияния на сократимость миокарда, обеспечивая снижение ЧСС как в покое, так и при максимальной физической нагрузке без изменения среднего АД. Этот препарат наряду с благоприятным профилем переносимости обладает значительной антиангинальной и антиишемической активностью. Это позволяет рассматривать препарат в качестве альтернативы существующим антиангинальным средствам при наличии к ним противопоказаний или развития побочных эффектов. Таким образом, у больных со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса на фоне БА среднетяжелого/тяжелого персистирующего течения ивабрадин может быть использован как альтернатива верапамила для уменьшения ангиозных приступов.

Результаты многочисленных проведенных исследований показали, что комплексная предоперационная подготовка повышает переносимость физических нагрузок (уровень доказательности А); уменьшает ощущение нехватки воздуха (уровень доказательности А); улучшает КЖ, связанное с дыханием (уровень доказательности А); уменьшает выраженность депрессии и тревожности, связанные с ХОБЛ (уровень доказательности А); улучшает выживаемость (уровень доказательности В). Все эти улучшения отмечаются не только в период тренировок, но и впоследствии (уровень доказательности В).

По данным крупного многоцентрового исследования (Sebio Garcia R, et al. [1915], 2016 г.), в котором приняло участие 1 189 пациентов, было доказано, что предоперационная подготовка онкоторакальных больных достоверно повышает толерантность к физической нагрузке, улучшает функцию легких до операции, является эффективным способом снижения послеоперационных легочных осложнений и улучшает показатели выживаемости.

8.4. Хроническая болезнь почек при злокачественных новообразованиях

Заболевания почек хронического течения могут приводить к существенному ограничению их функций, что в случае необходимости проведения противоопухолевого лечения онкологическому больному значительно повышает его риск и сопряжено с опасностью развития острой почечной недостаточности даже при исходной компенсации функции.

Онкологические больные в большинстве своем люди старших возрастных групп, имеющие коморбидную патологию, среди которой заболевания органов выделительной системы или снижение их функции занимают значимые позиции и могут влиять на выбор методов лечения. Ряд расстройств непосредственно обусловлен противоопухолевым лечением (нефро- и гепатотоксичность химиопрепаратов, постлучевая нефротоксичность, синдром лизиса опухоли), эндогенной интоксикацией и поражением органов выделительной системы опухолью. Компенсация имеющихся расстройств крайне важна для своевременного начала хирур-

гического лечения или медикаментозной противоопухолевой терапии.

Исследование состояния выделительной системы онкологического больного перед началом противоопухолевого лечения начинается с анамнеза, общего анализа мочи и крови, биохимического исследования основных показателей крови. Выявление тех или иных патологических симптомов при этом первичном обследовании может потребовать использования специальных диагностических методов, однако даже по данным первичного обследования можно судить об определенной патологии почек, степени ее тяжести и возможной связи с другими заболеваниями.

Протеинурия, не сопровождающаяся повышением уровня сывороточного креатинина, т.е. почечной недостаточностью, может иметь функциональную или ортостатическую природу и не представляет существенного риска. Умеренная протеинурия может быть проявлением поражения почек при диабете (диабетическая нефропатия), АГ, хронических воспалительных заболеваний, например при ревматоидном артрите, амилоидозе. Протеинурия более 1 г/сут. требует дальнейшего обследования. В норме выделение белка с мочой составляет 150 мг/сут., низкая экскреция белка (30 мг/сут.) у больных с сахарным диабетом указывает на начальную стадию диабетической нефропатии; при экскреции белка с мочой до 0,3 г/сут. дальнейших исследований можно не проводить. При сочетании протеинурии с небольшим повышением уровня креатинина (<200 мкмоль/л) следует провести соответствующее лечение и продолжить его после проведения противоопухолевой терапии или операции. В случае повышения уровня креатинина более 400 мкмоль/л необходимы консультация нефролога и совместное определение тактики ведения пациента на этапах лечения ЗНО.

Концентрация креатинина в сыворотке крови повышается не только при заболеваниях почек. Это может происходить при длительно существующей АГ, застойной недостаточности кровообращения, сосудистых поражениях, системном амилоидозе, нарушениях проходимости мочевыводящих путей любого генеза, лечении нефротоксичными ЛС (НПВС, метамизолом натрия, многими антибиотиками, иАПФ, цитостатиками и др.). При повышенной концентрации креатинина следует получить у пациента сведения о текущей и ранее проводившейся лекарственной терапии нефротоксического действия и принять меры по ее отмене, замене другими безопасными средствами и провести соответствующее лечение.

Гематурия — признак специфических заболеваний почек и мочевыводящих путей (наличия опухолей, камней), и при ее выявлении необходимо привлечь специалиста-уролога для определения тактики у пациента с предстоящей операцией неурологического профиля. Возможно, потребуется перевод в урологический стационар. Глюкозурия как проявление СД рассматривается в соответствующей главе.

Бактериурия свидетельствует об инфекции мочевыводящих путей, требует дальнейшей диагностики, антибактериальной терапии с учетом чувствительности микрофлоры и выполнения плановой неурологической операции после достижения хорошего лечебного эффекта.

УЗИ почек — распространенный, информативный, неинвазивный метод диагностики, который необходимо применять у всех пациентов перед предстоящим лечением онкологического заболевания. Это позволяет диагностировать не проявляющиеся клинически и по лабораторным данным заболевания почек (опухоли, камни), которые могут изменить тактику лечения пациента и исключить возможные осложнения.

Специальные методы диагностики (радиоизотопную сцинтиграфию, КТ, ангиографию, биопсию почек) используют в особых случаях. Их выполнение возможно в крупных медицинских центрах или специализированных нефрологических учреждениях.

Подготовка к анестезии и операции пациентов с патологией почек должна предусматривать коррекцию выявленных нарушений для профилактики развития послеоперационной острой почечной недостаточности

Особого внимания требуют пациенты с ХБП. Прежде всего, следует по возможности исключить действие факторов, способствующих развитию острого почечного повреждения. У пациентов с неконтролируемой АГ необходима ее лекарственная коррекция. При участии кардиолога назначают АГТ: иАПФ (осторожное дозирование на фоне ХБП), индапамид, АК или ББ в сочетании с фуросемидом для достижения целевого уровня АД (<140/90 мм рт.ст.).

Следует иметь в виду, что фуросемид и другие диуретики способствуют повышению уровня креатинина, особенно в условиях дегидратации (необходим контроль волемии и доз диуретиков). Рациональная (контролируемая) диуретическая терапия помогает быстрее стабилизировать АД, при этом необходим динамический контроль уровня калия и натрия (возможны гипокалиемия, гипонатриемия, подлежащие соответствующей коррекции), а также глюкозы (диуретики повышают резистентность к инсулину и способствуют увеличению концентрации глюкозы в плазме). При выраженных водно-электролитных нарушениях на фоне ХБП развивается метаболический ацидоз, требующий коррекции при снижении концентрации бикарбонатов сыворотки менее 18 ммоль/л (натрия бикарбоната).

Таблица 34

Наиболее частые причины ОПП у онкологических больных

Острое почечное повреждение	Обусловленные опухолевым процессом	Возникающие в процессе лечения
Преренальные		
Истинная гиповолемия	Кровотечение, дегидратация (потеря жидкости при рвоте или диарее, экстравазации жидкости при полисерозите и т.п.)	Операции, сопровождающиеся обширной тканевой травмой, кровопотерей и нестабильной гемодинамикой. Предоперационная подготовка кишечника специализированными растворами
Гипоперфузия	Декомпенсация цирроза печени у больных гепатоцеллюлярным раком	Критические состояния, декомпенсация сердечно-сосудистых заболеваний; экстравазация при тяжелом течении панкреатита
Нарушение проходимости магистральных сосудов почки	Обструкция сосудов почечной ножки опухолевым узлом или опухолевый тромб почечных вен	Тромбоз снабжающих почку сосудистых протезов, анастомозов и т.д.
Ренальные		
Повреждение различных компартментов органа: сосудов, клубочков, канальцев, интерстиция	Утрата функционирующей ткани	
	Инфильтрация опухолью (рак почки, метастатическое поражение, лимфома, лейкоз)	Нефрэктомия, резекция почки
	Обусловленные различными механизмами лекарственного повреждения	
	Диуретики, анальгетики (парацетамол, аспирин, нестероидные противовоспалительные средства), бензодиазепины, сердечно-сосудистые препараты (иАПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, клопидогрель, тиклопидин, статины), ингибиторы протонной помпы (ланзопразол, омепразол, пантопразол) и т.д.	Химиопрепараты (цисплатин, метотрексат, α-интерферон, митомицин С и т.д.), иммунодепрессанты (циклоспорин, такролимус), вспомогательные препараты (амфотерицин В, аминогликозиды, бисфосфонаты, гиперосмолярные рентгеноконтрастные средства) и т.д.
	Влияние ишемии (острый канальцевый некроз)	
	Диуретики, сердечно-сосудистые препараты на фоне гиповолемии	Воспалительные (сепсис, пневмония и т.д.) Механическое пережатие магистральных сосудов (операции по поводу опухолевого тромбоза, опухолей забрюшинного пространства) и т.д. Нестабильная гемодинамика (кровопотеря одномоментная массивная)
Обструктивные		
Обструкция мочевыводящих путей опухолью (забрюшинные и тазовые опухоли, рак предстательной железы, мочевого пузыря) и т.д.		Нарушение оттока и всасывание мочи из кишечника (цистэктомия/цистпростатвезикулэктомия с пластикой мочевого резервуара сегментом тонкой кишки)
Высокое внутрибрюшное давление (асцит)		

Примечание: иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Пациенту с ХБП на фоне СН также необходимы диуретики (тиазидные, а при уровне креатинина >180 мкмоль/л — фуросемид), применяемые с учетом указанных выше деталей. Пациенты с СН, особенно при тахисистолической форме ФП, систолической дисфункцией, кардиомегалией и низкой ФВ, нуждаются в сердечных гликозидах (дигоксине), доза которых должна быть снижена (<0,125 мг/сут.) во избежание кумуляции. Необходимо стремиться к уменьшению симптомов СН (отеков, застойной печени), увеличению ФВ, что будет способствовать улучшению перфузии и функций почек, не допуская передозировки дигоксина и фуросемида (гипокалиемия увеличивает риск интоксикации сердечными гликозидами).

Выявленные лекарственные нефротоксические факторы необходимо устранить и назначить терапию, улучшающую кровоток и функции почек: прием жидкостей >2 л/сут. для достижения активного диуреза и детоксикации; при АГ — провести ее коррекцию обычными АГП в сочетании с фуросемидом (калийсберегающие диуретики назначать нецелесообразно из-за возможного развития гиперкалиемии, особенно в сочетании с иАПФ).

Необходима коррекция нередкой при ХБП анемии, связанной с угнетением красного ростка крови. Для этого назначают стимулятор красного ростка эритропоэтин (эпоэтин-а 50-75 ЕД/кг подкожно или внутривенно 3 раза в неделю) и препараты железа, чтобы повысить уровень гемоглобина перед началом лечения ЗНО (>100 г/л).

При таких заболеваниях почек, как гломерулонефрит, нефрозонефрит, интерстициальный нефрит, необходима специальная терапия с пребы-

Таблица 35

Основные факторы риска и ассоциированные состояния при ОПП

Факторы риска	
Немодифицируемые	Модифицируемые
Возраст >65 Мужской пол* Негроидная раса	Ятрогенная гипоперфузия почек Неконтролируемая низконатриевая диета (гиповолемия) Прием диуретиков на фоне низконатриевой диеты Артериальная гипертензия Прием иАПФ Прием антагонистов АТ1-рецепторов Прием НПВС Прием препаратов золендроновой кислоты Применение рентген-контрастных средств Злоупотребление алкоголем
Ассоциированные состояния	
Хроническая болезнь почек (3 ст. и более) Анемия Сахарный диабет (диабетическая нефропатия) Артериальная гипертензия (гипертензивный нефросклероз) Застойная сердечная недостаточность Билатеральный стеноз почечных артерий Сепсис и системные инфекции Васкулиты Системные заболевания соединительной ткани Злокачественные опухоли Заболевания и состояния, которые нарушают нормальное выделение мочи Массивные оперативные вмешательства Тяжелые заболевания печени Трансплантация органов и тканей	

Примечание: * — при кардиологических вмешательствах и рентген-контрастных процедурах — женский пол. иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, НПВС — нестероидные противовоспалительные средства.

Таблица 36

Ориентировочная стратификация риска развития ОПП

ФР и ассоциированные состояния	Нет ХБП	ХБП 1-2 стадии	ХБП 3-5 стадии
Нет ФР и ассоциированных состояний	Низкий риск	Средний риск	Средний-высокий риск
1-2 ФР или ассоциированных состояний	Средний риск	Средний-высокий риск	Высокий риск
3 и более ФР или ассоциированных состояний	Средний- высокий риск	Высокий риск	Очень высокий риск

Примечание: ФР — факторы риска, ХБП — хроническая болезнь почек.

ванием больного в нефрологическом отделении, а при неотложных показаниях к операции — обязательное согласование тактики ведения пациента с нефрологом и коррекция имеющихся водно-электролитных и других расстройств.

При выборе препаратов и метода противоопухолевого лечения у пациентов с сопутствующими заболеваниями почек следует исходить из минимальной нефротоксичности и отсутствия существенного депрессивного влияния на гемодинамику, сопряженного со снижением почечного кровотока. При операциях, сопряженных с большой кровопотерей, у больных с нарушенными функциями почек показано использование современных кровесберегающих технологий, исключающих или значительно ограничивающих трансфузию препаратов донорской крови (предоперационной заготовки аутоплазмы и аутоэритроцитов, аппаратной реинфузии аутоэритроцитов во время операции). При исходной анемии и после кровопотери могут быть назначены препараты, стимулирующие эритропоэз в сочетании с препаратами железа.

Риск острого почечного повреждения возрастает при воздействии факторов, которые являются инициирующими его или повышающими предрасположенность к повреждению паренхимы почек. Вероятность возникновения, степень тяжести и прогноз при остром почечном повреждении определяется количеством, типом, продолжительностью воздействия повреждающих и предрасполагающих агентов, а также видом специфического лечения и/или оперативного вмешательства необходимого конкретному пациенту (таблицы 34, 35).

Примерный риск развития острого почечного повреждения можно определить, исходя из комбинации ФР и ассоциированных состояний (таблица 36).

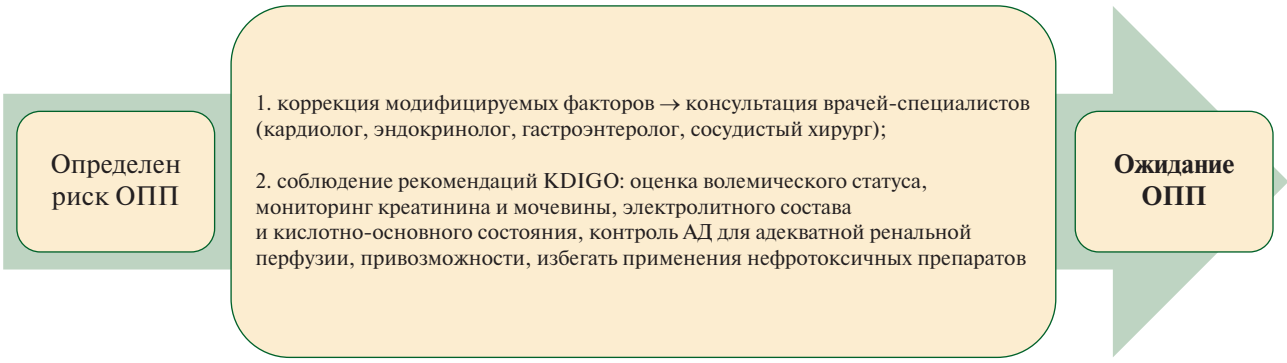


Рис. 18 Тактика на предоперационном этапе при наличии преренальных факторов первичной профилактики ОПП.
Примечание: АД — артериальное давление, ОПП — острое повреждение почек.

Оценка функциональных резервов почек. Расчет СКФ — наиболее удобный метод оценки исходного уровня функции почек. Определение СКФ необходимо для диагностики острого почечного повреждения или обозначения стадии ХБП, а также для коррекции доз препаратов, используемых в периоперационном периоде, которые элиминируются почечным механизмом.

У взрослых СКФ вычисляется по формуле Кокрофта-Голта (Cockcroft-Gault) или по формуле MDRD (Modification Diet in Renal Disease).

Формула Кокрофта-Голта:
СКФ = (140 — возраст) х МТ (кг)/креатинин сыворотки (мкмоль/л).

Для мужчин полученное значение нужно умножить на 1,23 (большая доля мышечной массы в МТ).

Формула MDRD:
СКФ (мл/мин) = 186 х [креатинин сыворотки (мкмоль/л)] –1,154 х [возраст] — 0,393 х [0,742 для женщин].

Критерием снижения функции почек является уровень СКФ <90 мл/мин/1,73 м^2. СКФ в пределах 60-89 мл/мин/1,73 м^2 расценивают как начальное или незначительное снижение. Для лиц старше 65 лет СКФ в обозначенном выше диапазоне является вариантом возрастной нормы.

Для пациентов, которым планируется хирургическое лечение, оценка исходной функциональной способности почек критически значима. Очень важно изучить вклад каждой почки в процесс выделения, что может иметь большое значение при решении вопроса о тактике лечения, а непосредственно планировании типа оперативного вмешательства и необходимости протезирования функции почек на этапе раннего послеоперационного периода, либо определения показаний к ЗПТ. Динамическая нефросцинтиграфия предоставляет диагностическую информацию о секреторно-экскреторной суммарной и раздельной функции почек, их кровоснабжении, уродинамике, анатомо-топографических особенностях почек и мочевыводящих путей.

8.4.1. Первичная профилактика острого почечного повреждения

На данном этапе реализуется принцип последовательного перехода от выявления предрасположенности к острому почечному повреждению к снижению и устранению воздействия ФР.

В соответствии с этим некоторые предрасполагающие факторы можно модифицировать, а планируемые вмешательства — отменить или адаптировать под конкретного пациента и его сопутствующую соматическую патологию.

В частности, при обструкции мочевыделительной системы, перед проведением сеансов химиотерапии или накануне оперативного вмешательства требуется консультация врача уролога для определения показаний и методов нормализации оттока мочи. При наличии преренальных факторов, таких как нарушение водно-электролитного баланса, кислотно-основного состояния, изменения гемодинамики (ХСН) на предоперационном этапе необходима их компенсация с привлечением профильных специалистов (рисунок 18).

Кроме того, у пациентов онкологического профиля, страдающих ХБП, следует учитывать некоторые особенности, сопутствующие основному заболеванию (таблица 37).

Если пациент находится на программном гемодиализе, то следующий день после очередного сеанса диализа — оптимальный период для плановой операции у больных ХБП. В случае, когда диализ проводится в день операции, необходимо выждать 4-6 ч для уравновешивания водных секторов и устранения остаточной гепаринизации.

Экстренный диализ при ОПП проводится в следующих ситуациях:

- ОПП 3 стадии:
  - Стойкая олиго- ианурия и/или повышение сывороточного креатинина, рефрактерные к консервативным методам лечения;

Таблица 37

Состояния, сопутствующие ХБП, и подходы к коррекции

Предпосылка	Характер нарушения	Предоперационный мониторинг и коррекция
Расстройства водно-электролитного баланса	Кардиологические осложнения: существенная причина аритмий у больных с ХБП — острые дизэлектролитные расстройства на фоне хронических электролитных нарушений.	Анализ ЭКГ, метаболический и гемодинамический контроль; Привычный питьевой режим; Соблюдение диетических рекомендаций, согласно стадии ХБП.
	Склонность к умеренной задержке Na^+ и воды, тенденция к гиперкалиемии.	При необходимости — инфузионная терапия, избегать растворов, содержащих калий.
	Острая гиперкалиемия	Коррекция доз лекарственных препаратов в условиях гемодинамического и метаболического мониторинга (иАПФ, ББ, калийсберегающие диуретики, НПВС и т.п.).
Анемия	Нарушение выработки эритропоэтина в почках: типична нормохромная, нормоцитарная анемия. Интоксикация, кровотечения, цитостатические препараты, БЭН усугубляют течение анемии.	Целевой уровень гемоглобина — 110-120 г/л, гематокрит 33-36%. Если пациент получает препараты эритропоэтина, при подготовке к плановой операции — коррекция дозы эритропоэтина и препаратов железа, при необходимости дозу эритропоэтина можно увеличить до 150 ед/кг/нед. Если гемоглобин <90 г/л при подготовке к большим операциям провести трансфузию эритроцитов.
Коагулопатия	Нарушения системы гемостаза у больных на поздних стадиях ХБП чаще всего связаны с дисфункцией тромбоцитов. Тесная функциональная взаимосвязь печени и почек: при нарушении белковосинтетической функции печени — уменьшение концентрации и активности факторов свертывания крови на фоне выраженной почечной дисфункции.	Тромбоэластография для оценки общей гемостатической функции, а также для принятия решения об использовании регионарных методов анестезии. Дисфункция тромбоцитов не может быть устранена при трансфузии тромбоцитарной массы, но степень ее выраженности снижается после проведения диализа. Для быстрого улучшения свертывания крови — трансфузия криопреципитата.
Сердечно-сосудистый риск и артериальная гипертензия	Активация РААС и увеличение внутрисосудистого объема при сниженной экскреции Na^+ и воды. При продвинутой стадии БЭН типичен генерализованный атеросклероз (без гиперхолестеринемии, гипергомоцистеинемии), кальциноз артерий и сердечных клапанов, высокий риск острого коронарного синдрома и ХСН. У пациентов с 3Б-5 стадиями ХБП усугубление артериальной гипертензии вследствие снижения синтеза NO из-за дефицита аргинина.	Стратификация риска ССО, определение целевого АД с учетом СКФ и альбуминурии/протеинурии. Для достижения целевого АД — назначение иАПФ или БРА, если нет противопоказаний. Строгое ограничение соли — <5 г хлорида натрия с потреблением не <2 л воды в сутки, если нет противопоказаний. Скрининг БЭН. До начала диализа, при ХБП С4-5 калорийность рациона не <35 ккал/кг/сут., назначение комплекса кетоаналогов незаменимых аминокислот (кетостерил по 1 таб. на 5 кг массы тела в сутки или 0,1 г/кг/сут.), физическая активность.
БЭН	ССО Иммунодефицит Эндокринные расстройства Депрессия, энцефалопатия	См. пункт выше. При ХБП С3b-5 в рацион включают высокоэнергетические питательные смеси на основе нативного белка молочной сыворотки (Нутриен Нефро, Россия) или сои (Полипротэн Нефро и Пептопротэн Нефро). При прогрессирующей БЭН и безуспешности консервативных методов ее коррекции начинать диализ.

Примечание: АД — артериальное давление, ББ — бета-адреноблокаторы, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, БЭН — белково-энергетическая недостаточность, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, НПВС — нестероидные противовоспалительные средства, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография.

- Мочевина крови >36 ммоль/л;
- Гиперкалиемия (угрожающая жизни гиперкалиемия может протекать без симптомов, без изменений на ЭКГ), не поддающаяся медикаментозному лечению (К+> 6,0 ммоль/л).
- Перегрузка жидкостью и отек легких;
- Метаболический ацидоз (pH <7,15)
- Клинические проявления уремической интоксикации: энцефалопатия, перикардит;

При повышении уровня К+>6,5 ммоль/л и/или появлении симптомов гиперкалиемии лечение диализом следует начать немедленно:

- Симптомы гиперкалиемии: слабость, парестезии и тахикардия;
- Изменения ЭКГ:
  - Остроконечные зубцы Т;
  - Увеличенный интервал PR, возможно, полная потеря зубца Р;

- Расширение комплекса QRS;
- AV-диссоциация;
- Фибрилляция желудочков или желудочковая тахикардия.

Основные причины ОПП: преренальные — гипотензия, низкий сердечный выброс; интраренальные — острый тубулярный некроз, нефротоксическое действие ЛС; постренальные — обструкция мочевыделительной системы.

Необходимо продолжать контроль гемодинамики, волемического статуса, кумулятивного баланса, темпа диуреза, сывороточного креатинина и мочевины, электролитного и кислотно-основного состояния, уровня гликемии. Цель инфузионной терапии — поддержание нормоволемии, следует избегать перегрузки жидкостью, контролировать кумулятивный баланс.

Диуретики: при наличии признаков гиперволемии в сочетании с олигурией/анурией показано применение петлевых диуретиков с целью восстановления диуреза. Перед введением диуретиков следует исключить тромбоз магистральных сосудов почки и обструкцию мочевыводящей системы, как причины острого почечного повреждения. Начинают с тестовой дозы фуросемида 40 или 80 мг. По результатам теста применяют инфузию фуросемида 10 или 20 мг/ч под контролем почасового диуреза. Применение фуросемида в дозах >400 мг/сут. не оправдано. Отсутствие эффекта в течение 4 ч является показанием для начала ЗПТ.

С целью профилактики острого почечного повреждения необходимо проводить инсулинотерапию, направленную на поддержание целевого уровня глюкозы плазмы крови: 6,1-8,3 ммоль/л.

Оптимальным ЛП для тромбопрофилактики у пациентов с острым почечным повреждением и ХБП является нефракционированный гепарин. Преимущества НФГ у таких пациентов обусловлены отсутствием кумулятивного эффекта и наличием антагониста (протаминсульфат), что позволяет быстро прекратить лечение в случае развития нежелательных реакций. Низкомолекулярные гепарины в значительной степени элиминируются почечным механизмом. В РФ к препаратам, фармакокинетика которых при сниженной функции почек изучена, относятся далтепарин и эноксапарин.

8.5. Эндокринопатии в онкологической практике

Одна из причин коморбидности онкологических и эндокринологических заболеваний — их высокая распространенность. С другой стороны, эндокринные дефициты могут быть следствием хирургического (например, гипотиреоз после тиреоидэктомии при раке щитовидной железы, распространенном раке гортани) или лекарственного (например, гипотиреоз на фоне иммунотерапии рака легкого) лечения онкологических заболеваний.

Сахарный диабет. По данным международной диабетической ассоциации по состоянию на 2021 г. СД был диагностирован у 537 млн взрослого населения, а у 541 млн имеется нарушенная толерантность к глюкозе. По прогнозу к 2030 г. в мире будет насчитываться 643 млн, а к 2045 г. — 783 млн больных диабетом. Лица, страдающие СД, в большей степени, чем популяция в целом, предрасположены к развитию ряда ЗНО. Следовательно, врачи-онкологи все чаще будут иметь дело с пациентами с коморбидной патологией в виде различных нарушений углеводного обмена.

По данным некоторых исследователей суммарный риск развития некоторых онкологических заболеваний в группе пациентов с СД ниже, чем у лиц без СД. Так у мужчин с СД снижен риск развития рака предстательной железы, головного мозга, ротовой полости, легких, пищевода и гортани. Однако эти низкие риски компенсируются увеличением риска развития рака других локализаций: печени, поджелудочной железы, желчного тракта, толстой кишки, прямой кишки и почки.

Риск гепатоцеллюлярной карциномы при СД повышен в 2 раза по сравнению с лицами с нормогликемией. Вероятно, НАЖБП, встречающаяся у 70% больных СД, является главным связующим звеном между СД и гепатоцеллюлярным раком. Однако большое значение имеют гиперинсулинемия и повышенный уровень ИРФ-1 (инсулин снижает печеночную выработку белка, связывающего ИРФ-1, что приводит к повышению уровня ИРФ-1, обладающего сильным митогенным действием). При СД на 26-30% повышен риск развития колоректального рака. В качестве "пусковых" механизмов рассматриваются также повышение уровня инсулина, ИРФ-1 и HbA_{1c} (>7,5%). Кроме того, замедленная эвакуация пищи из кишечника и задержка стула могут приводить к длительному воздействию на слизистую оболочку толстой кишки токсинов и потенциальных канцерогенов. Нарушение эвакуации пищи может быть проявлением гастроинтестинальной формы диабетической автономной нейропатии, которая часто остается недиагностированной.

Риск развития холангиокарциномы (рак желчных протоков) у больных СД увеличен на 60%, что может быть связано с повышенным образованием желчных камней, наблюдаемым при СД и инсулинорезистентности. В пользу влияния последней свидетельствует и более частое развитие болезни у женщин по сравнению с мужчинами. Вероятность развития рака поджелудочной железы на 94% выше у больных с недлительно существующим (до 1-2 лет) СД2, чем у лиц без диабета или имеющих длительный стаж данного заболевания.

Таблица 38

Некоторые рекомендации по ведению пациентов с СД перед проведением ПЭТ-КТ

Самоконтроль гликемии	должен проводиться не менее трех дней подряд накануне исследования для обеспечения адекватного контроля СД
Сахароснижающие препараты (кроме метформина и инсулина)	следует принимать в соответствии с рекомендациями
Метформин	при наличии опухолей желудочно-кишечного тракта можно отменить за 2 дня до исследования (для исключения ложноположительных результатов)
Пациенты, получающие инсулин короткого действия	должны получить обычное количество инсулина вместе с завтраком до 6 ч утра. Проведение исследования должно быть запланировано на 12:00 — 13:00 (должно пройти не менее 5 ч между введением инсулина и контрастного вещества)
Пациенты, получающие вечером инсулин средней продолжительности или длительного действия	должны получить обычное количество инсулина, исследование следует назначить на 7 ч утра, после ночного голодания
Пациенты, находящиеся на постоянной инфузии помпе инсулина (помпе)	планируются на раннее утро (до 8 ч утра) и завтракают после ПЭТ-исследования. Инсулиновая помпа остается в ночном/базальном режиме до окончания ПЭТ-исследования

Примечание: ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, СД — сахарный диабет.

С повышением уровня глюкозы в крови натощак на каждые 0,56 ммоль/л, вероятность развития рака поджелудочной железы увеличивается на 14%. В то же время, при раке поджелудочной железы опухолевые клетки могут секретировать медиаторы, нарушающие функцию бетта-клеток и метаболизм глюкозы в мышцах и печени. Следует отметить, что при данной локализации рака именно врачи онкологи зачастую впервые диагностируют нарушение углеводного обмена, а для выбора адекватной сахароснижающей терапии необходимо проведение дифференциального диагноза между СД2 и панкреатогенным СД.

Раннее выявление так называемого предиабета и изменение образа жизни, способствующее улучшению метаболизма глюкозы, могут представлять собой эффективную профилактику рака рассмотренной локализации.

Так как больные СД являются группой повышенного онкологического риска, необходимо проведение диагностического скрининга у этих пациентов. А в случае проведения диагностических мероприятий у больных СД с установленным онкологическим диагнозом следует помнить о возможном влиянии диабета на интерпретацию результатов. В частности, при проведении ПЭТ-КТ в случае гипергликемии могут наблюдаться как ложноположительные, так и ложноотрицательные заключения (например, при раке поджелудочной железы, а, по некоторым сведениям, и при раке шейки матки). При этом наибольшее значение имеет не длительность СД, а уровень гликемии на момент проведения исследования. Таким образом, противопоказанием для проведения ПЭТ-КТ может послужить не наличие СД, а отсутствие его компенсации (достижение целевых значений уровня HbA_{1c} и глюкозы крови натощак). Считается, что допустимым для проведения ПЭТ-КТ является уровень глюкозы крови до 7-8 ммоль/л. Для пациентов с СД может потребоваться коррекция сахароснижающей терапии (таблица 38).

Нарушения углеводного обмена различной выраженности могут быть следствием лечения некоторых онкологических заболеваний (панкреатэктомии, лекарственной терапии), но и сам сахарный диабет может влиять на эффективность противоопухолевых препаратов. Например, метаболизм тамоксифена при СД существенно не меняется, но риск рецидивов у больных раком молочной железы в данной ситуации более высок, чем у пациентов, не страдающих СД. В тоже время применение тамоксифена у пациенток без СД на 14% увеличивает риск развития нарушений углеводного обмена. СД2 также является одним из ФР кардиотоксичности при назначении таргетной терапии больным раком молочной железы, в то же время сам препарат может способствовать развитию гипертензии и протеинурии и усиливать почечную недостаточность, присущую диабету.

Нормализация АД у больных СД имеет большее значение в профилактике ССО, чем компенсация углеводного обмена.

С учетом известных данных об условиях и факторах, способствующих возникновению новообразований, имеющаяся информация заставляет проанализировать связи между заболеваемостью диабетом и раком, а также последствия, которые могут быть результатом сочетания этих процессов. Высокая частота сочетанной патологии (онкологическое заболевание, СД и АГ) предполагает наличие единых патогенетических факторов. Среди них наиболее значимым является инсулинорезистентность, что необходимо учитывать при назначении сахароснижающей терапии.

Медикаментозное лечение онкологических заболеваний может инициировать нарушения углеводного обмена или оказывать влияние на проводимую сахароснижающую терапию. Химиопрепараты,

экскретирующиеся через почки, могут утяжелять диабетическую нефропатию, кардиотоксичность препаратов может индуцировать или усилить кардиоваскулярный вариант диабетической нейропатии. Некоторые осложнения, присущие химиотерапии (лейкопения, тромбоцитопения), у больных СД, как правило, требуют коррекции сахароснижающей терапии. Применение кортикостероидов, само по себе способствует развитию стероидного СД и требует коррекции лечения имеющегося СД. Все вышеперечисленное может ухудшать прогноз при лечении онкологических заболеваний.

Сахароснижающая терапия онкологическим пациентам назначается в соответствии с российскими рекомендациями по лечению СД. Метформин остается препаратом "первой линии" в лечении СД. Однако его применение у онкологических пациентов может быть ограничено по ряду причин: необходима отмена перед проведением исследований с применением некоторых радиофармпрепаратов, перед обширными операциями, отмена при лабораторных проявлениях нарушения функции печени (например, у пациентов с гепатоцеллюлярным раком или на фоне химиотерапии).

В настоящее время при выборе сахароснижающих препаратов все больше внимания уделяется их кардиопротективным свойствам и онкобезопасности. В КР Российского кардиологического общества сахароснижающий препарат дапаглифлозин рекомендован пациентам с сохраняющимися, на фоне кардиальной терапии, симптомами СН.

Дисфункция щитовидной железы. Синдром гипотиреоза. При наличии гипотиреоза в качестве сопутствующей патологии у онкологических пациентов, заместительная терапия левотироксином проводится в соответствии с общими рекомендациями (перед проведением лечения — химиотерапии, лучевой терапии или хирургического лечения — требуется оценка тиреоидного статуса и, при необходимости, коррекция лечения).

Зачастую нарушение функции щитовидной железы в онкологической практике представляет собой *осложнение лечения основного заболевания*. В настоящее время существуют лишь единичные исследования, посвящённые оценке влияния тиреоидного статуса на пятилетнюю выживаемость онкологических пациентов. Не исключено, что именно дисфункция щитовидной железы может привести у них к увеличению смертности за счет кардиоваскулярных заболеваний, и даже на фоне адекватной заместительной гормональной терапии манифестной формы заболевания КЖ таких пациентов значительно снижено.

Субклинический гипотиреоз ассоциируется с повышенным риском развития ИБС, ИМ, СН и смертности от ССЗ. При этом не выявлено зависимости развития данных состояний от пола и возраста пациентов. Даже незначительные нарушения тиреоидного статуса могут вызывать изменения липидного спектра, ритма сердечных сокращений, сократительной функции миокарда. Кроме того, для гипотиреоза характерно формирование эндотелиальной дисфункции, нарушение гемостаза, повышение общего периферического сосудистого сопротивления, диастолической дисфункции миокарда ЛЖ, а также снижение систолической функции ЛЖ и увеличение преднагрузки.

Особенно сложным для диагностики является гипотиреоз у лиц пожилого возраста, что связано с большим количеством сопутствующих заболеваний. При этом недостаточность тиреоидных гормонов может имитировать другие заболевания, в том числе заболевания сердечно-сосудистой системы. "Маски" гипотиреоза — это "моносиндромные" формы заболевания, протекающие с доминированием симптоматики со стороны какой-либо одной системы. Наиболее обширная группа — это маски терапевтические, к которым относятся такие состояния, как гипертоническая болезнь (не только гипотония может иметь место при гипотиреозе, для него также характерны лабильность АД, а в некоторых случаях и гипертония), ИБС (пациент может предъявлять жалобы на перебои в работе сердца, отеки различной локализации; характерно наличие акроцианоза). Неспецифичность проявлений гипотиреоза является причиной поздней его диагностики и способствует развитию и прогрессированию поражения сердечно-сосудистой системы.

В онкологической практике можно выделить следующие основные причины развития гипотиреоза:

Постоперационный гипотиреоз. После хирургического лечения по поводу рака щитовидной железы всем пациентам назначается заместительная гормональная терапия левотироксином натрия. В случае если до операции у пациента не было нарушения тиреоидного статуса, левотироксин назначается в терапевтической дозе (с учетом целевого уровня тиреотропного гормона) без предварительной титрации дозы.

При гипотиреозе в исходе хирургического лечения низкодифференцированного рака щитовидной железы (медуллярного, анапластического) препарат назначают в нормально-физиологических дозах, что не сказывается на функции сердечно-сосудистой системы. При гипотиреозе после лечения (хирургического, радиойодотерапии) высокодифференцированного рака щитовидной железы (папиллярного, фолликулярного) гормональная терапия назначается с учетом группы риска рецидива рака. В таблице 39 представлены группы стратификационного риска и рекомендуемая при этом заместительная (или супрессивная) терапия левотироксином. Наличие некоторых состояний (на-

Таблица 39

Группы стратификационного риска и рекомендуемая терапия левотироксином

Группа стратификационного риска	Рекомендуемая доза левотироксина	Примечание
Низкий риск	Заместительная терапия	–
Промежуточный риск	Супрессивная терапия	При тахикардии и менопаузе показана мягкая супрессия; пациентам старше 60 лет, при наличии ФП, остеопорозе показана заместительная терапия.
Высокий риск	Супрессивная терапия	При наличии ФП показана мягкая супрессия.

Примечание: целевые диапазоны ТТГ при заместительной терапии 0,5-2,0 мЕд/л: при мягкой супрессии — 0,1-0,5 мЕд/л; при супрессивной терапии — >0,1 мЕд/л. ФП — фибрилляция предсердий.

пример, менопауза, наличие остеопороза и др.) допускает назначение более низких доз левотироксина с целью увеличения продолжительности жизни и сохранения КЖ.

В случае выполнения гемитиреоидэктомии, пациентам показана заместительная терапия левотироксином.

Постлучевой гипотиреоз. У пациентов, получающих лучевую терапию по поводу заболевания головы-шеи в 24-50% случаев развивается субклинический гипотиреоз, а у 6-20% пациентов диагностируется гипотиреоз манифестный. Сроки развития гипотиреоза после проведенного лечения также различны. Считается, что он может быть диагностирован уже через 4 нед. после окончания лучевой терапии. Для компенсации гипотиреоза может потребоваться титрация дозы левотироксина по общему принципу с достижением показателей тиреотропного гормона в пределах референсных значений, супрессия тиреотропного гормона не показана.

Гипотиреоз на фоне лекарственной терапии рака. В клинической онкологии наблюдаются корреляции между гипотиреозом, диагностированным на фоне противоопухолевой терапии и исходами онкологических заболевания. Применение таких препаратов, как сунитиниб и сорафениб вызывает развитие субклинического или явного гипотиреоза у 21-85% пациентов, соответственно. Патогенез снижения функции щитовидной железы до конца не изучен. Предполагается, что данное состояние может быть следствием деструктивного тиреоидита, изменения метаболизма Т4/Т3 и др. факторов. Гипотиреоз, как правило, развивается в первые 2 мес. после назначения противоопухолевых препаратов и расценивается, как ее осложнение. В тоже время, таргет-индуцированный гипотиреоз может служить отражением лучшего профиля фармакокинетики противоопухолевой терапии. Следовательно, изменения тиреоидного статуса могут быть расценены как прогностический фактор эффективности лечения онкологических пациентов.

К ЛП, на фоне приема которых есть риск развития гипотиреоза и необходим контроль функции щитовидной железы относятся пембролизумаб, ниволумаб, сунитиниб, сорафениб, тамоксифен, флоурацил, митотан, интерферон-α и некоторые другие.

Для лекарственного гипотиреоза характерная типичная клиническая картина, для компенсации назначается заместительная терапия левотироксином.

Синдром гипертиреоза. Гипертиреоз — повышение функции щитовидной железы — при онкологических заболеваниях и на фоне их лечения, как правило, развивается через 20-45 дней после начала противоопухолевой терапии, сопровождается снижением уровня тиреотропного гормона и повышением уровня Т4 и/или Т3. Гипертиреоз диагностируется у 5-8% пациентов со злокачественной струмой яичника. При лекарственной терапии опухолей такими препаратами, как сунитиниб, алемтузумаб, авелумаб, ИЛ-2, талидомид гипертиреоз диагностируется у 0,5-7,8% пациентов, а при комбинированном применении противоопухолевых препаратов частота гиперфункции щитовидной железы возрастает до 35%. Для тиреотоксикоза на фоне противоопухолевой терапии характерна стертая клиническая картина с преобладанием общих симптомов, характерных для основного заболевания (снижение МТ, слабость, сердцебиение). Лечение тиреотоксикоза у данной группы пациентов (решение вопроса о назначении тиреостатиков) должно назначаться эндокринологом, с учетом патогенеза заболевания.

Дисфункция надпочечников. Инциденталомы (образования надпочечников, выявленные при случайном обследовании) могут быть как гормонально неактивными, так и гормонально активными. Гормонально неактивные образования (называемые также аденомами; 60-65% из всех образований надпочечников), являются доброкачественными и требуют только динамического наблюдения, подразумевающее инструментальное обследование для оценки динамики роста образования. Показанием к хирургическому лечению (адреналэктомии) в таком случае может быть увеличение размеров аденомы. Пациенту не требуется предоперационная под-

Таблица 40

Пример назначения α-адреноблокаторов, используемых для стабилизирующей предоперационной подготовки больных феохромоцитомой

Препарат	Схема применения
Доксазозин	Начальная доза: 2-4 мг в сутки Средняя терапевтическая доза: 4-20 мг в сутки Кратность приема: 1-2 раза в сутки
Феноксибензамин	Начальная доза: 10 мг в сутки Средняя терапевтическая доза: 10-40 мг в сутки Кратность приема: 2-3 раза в сутки
α-метилпаратирозин (предпочтителен при лечении метастазов феохромоцитомы)	Начальная доза: 1 г в сутки (250 мг 4 раза в сутки) Средняя терапевтическая доза: 4 г в сутки Кратность приема: 4 раза в сутки

готовка, в послеоперационном периоде проводится заместительная гормональная терапия по общепринятой схеме.

Гормонально активные инциденталомы могут исходить из различных зон надпочечника и, следовательно, продуцировать различные гормоны, а также иметь различный потенциал злокачественности (быть как доброкачественными, так и злокачественными). Адренокортикальный рак диагностируется в 4,4-4,7% случаев, феохромоцитома — 3,1-5,6%, альдостерома 0,6-3,8%. Подтвержденная гормональная активность образования надпочечников и подозрение на злокачественный характер его поражения являются показаниями к хирургическому лечению и может потребовать специальной подготовки пациента с целью профилактики интра- и постоперационных ССР.

Злокачественная феохромоцитома. Феохромоцитома — образование, исходящее из хромаффинных клеток мозгового вещества надпочечника, отвечающего за выработку катехоламинов, что обусловливает клинические проявления заболевания, среди которых наиболее выражены изменения со стороны сердечно-сосудистой системы. Злокачественными являются <10% феохромоцитом.

Гемодинамические нарушения при феохромоцитоме обусловлены как избыточной секрецией катехоламинов опухолью, так и выбросом их из депо, располагающихся в синаптических нервах. Для последнего случая характерно незначительное повышение уровня катехоламинов, но любая активация симпатической нервной системы может спровоцировать гипертонический криз. В патогенезе развития гемодинамических нарушений можно выделить влияние адреналина на α_1-рецепторы сосудов кожи, слизистых и внутренних органов и норадреналина на α_1-рецепторы поперечнополосатой мускулатуры (последние имеют более весомый вклад в развитии периферического сосудистого сопротивления). Воздействие норадреналина на β_1-рецепторы сердца является причиной положительного хронотропного эффекта. Менее выраженная вазоконстрикторная активность адреналина объясняется вазодилатирующим эффектом вследствиие стимуляции им β_2-адренорецепторов.

Развитие синдрома гиповолемии при феохромоцитоме может маскировать АГ и затруднять диагностику заболевания, а также способствовать нарушению микроциркуляции в жизненно важных органах, в том числе во время операции и в раннем послеоперационном периоде.

Еще одно следствие избыточной секреции катехоламинов — токсическая катехоламиновая миокардиодистрофия. Примерно у 30% пациентов диагностируется дисфункция ЛЖ, на фоне гипертрофии миокарда развивается концентрическая, а затем дилатационная кардиомиопатия, приводящая к СН, возникают пароксизмы нарушения ритма сердца.

При прогрессировании заболевания (увеличении частоты выброса катехоламинов в кровь) развивается состояние "неуправляемой гемодинамики", для которого характерна частая смена эпизодов гипо- и гипертонии, плохо поддающихся медикаментозной коррекции, с возможным последующим развитием катехоламинового шока. Последний характеризуется стойкой неуправляемой гипотонией на фоне нарушения ритма сердца.

Пациенты с установленным диагнозом феохромоцитомы требуют определенной подготовки к хирургическому лечению даже при бессимптомной форме заболевания (при отсутствии синдрома гипертензии).

Для нивелирования симпатикотонических эффектов катехоламинов в предоперационной подготовке применяются α- и ББ. ЛП выбора является селективный пролонгированный α_1-адреноблокатор доксазозин. К преимуществам назначения этого препарата относится отсутствие гипотензии на фоне его приема (при условии нормоволемии). Назначение ББ (преимущественно кардиоселективного действия) требуется при наличии тахикардии и нарушений ритма, прием ББ начинают только после достижения α-блокирующего эффекта (таблица 40).

Таблица 41

Ошибки и правильная тактика при проведении медикаментозной подготовки пациентов

Синдром	Патогенез синдрома	Ошибочная тактика	Правильная тактика
Ортостатическая гипотензия или тахикардия	Исходное снижение ОЦК при феохромоцитоме.	Отмена или снижение дозы α-адреноблокаторов при возникновении ортостатической гипотензии или тахикардии.	Соблюдение строго постельного режима первые 2-3 дня лечения, что приводит к компенсации гиповолемии. Не требуется инфузионная терапия для увеличения ОЦК.
Нормотония при феохромоцитоме	Исходное снижение ОЦК.	Отказ от предоперационного назначения α-адреноблокаторов. Отсутствие гипертензивного синдрома ошибочно считают противопоказанием к медикаментозному лечению α-адреноблокаторами.	Назначение α-адреноблокаторов является обязательным. У пациентов с исходной нормотонией препаратами выбора являются пролонгированные формы α-адреноблокаторов в качестве профилактики гиперкатехоламинового криза и феномена "неуправляемой гемодинамики".

Примечание: ОЦК — объём циркулирующей крови.

Следует отметить, что даже при отсутствии АГ при феохромоцитоме назначение α-адреноблокаторов является обязательным. В таблице 41 представлены наиболее типичные ошибки при медикаментозной подготовке пациентов к хирургическому лечению.

АГ при синдроме гипокортицизма. Синдром гипокортицизма — надпочечниковая недостаточность вследствие снижения продукции гормонов коры надпочечников различной этиологии. В зависимости от уровня поражения, различают надпочечниковую недостаточность первичную (поражение на уровне надпочечников) и вторичную (центральную, вследствие поражения гипофиза, третичную вследствие поражения гипоталамуса). Одним из ведущих симптомов первичной надпочечниковой недостаточности является гипотония (снижение САД <110 мм рт.ст.). При надпочечниковой недостаточности центрального генеза снижение АД встречается редко.

Однако у пациентов с надпочечниковой недостаточности (в том числе после адреналэктомии по поводу заболеваний надпочечников) может иметь место гипертензивный синдром. При повышении АД на фоне заместительной терапии требуется, прежде всего, оценка адекватности дозы ГКС и минералокортикоидов (по уровню АД, электролитов крови, наличию/отсутствию отеков). Повышение АД на фоне сниженного уровня калия крови, появление или нарастание отеков может быть расценено, как передозировка ГКС и потребовать снижения дозы препарата. Сохраняющийся гипертензивный синдром, уменьшение отеков и нормализация уровня электролитов крови, является показанием к назначению гипотензивных препаратов на фоне продолжающейся терапии ГКС.

При назначении гипотензивной терапии предпочтение отдают ЛП, купирующим вазоконстрикторный эффект ангиотензина II: БРА или иАПФ. Препаратами второго ряда являются дигидропиридиновые АК. Мочегонные препараты назначаются в исключительных случаях, а АМКР противопоказаны пациентам с первичной надпочечниковой недостаточности.

Тактика врача при гипертензивном синдроме у пациентов, получающих ГКС. Нарастание отеков и наличие гипокалиемии являются признаками передозировки ГКС, что требует снижения дозы последних. АГ при отсутствии отеков и при наличии нормального уровня калия крови свидетельствуют об адекватности дозы ГКС и требует назначения гипотензивных препаратов.

Таким образом, эндокринопатии могут быть как следствием некоторых онкологических заболеваний или разных методов их лечения, так и самостоятельной патологией, влияющей на течение онкологического процесса, что диктует необходимость мультидисциплинарного подхода в лечении онкологических больных.

ГЛАВА 9
Острые респираторные инфекции и коморбидность

Респираторные инфекции — это группа заболеваний, вызываемых тропными к респираторному эпителию и легочной ткани возбудителями (разнообразными вирусами, бактериями, грибами). Наиболее частыми возбудителями ОРИ являются вирусы и бактерии.

Частота тех или иных ОРИ колеблется как в течение года, так и в течение ряда последовательных лет, десятилетий и столетий. Наибольшая заболеваемость ОРИ закономерно приходится на периоды эпидемий. Большинство ОРИ относят к антропонозным заболеваниям — источником являются больные с клинически выраженными или стертыми формами болезни, а также здоровые носители. Основной механизм передачи возбудителя — воздушно-капельный, существенно реже контактно-бытовой или фекально-оральный.

Наиболее распространены вирусные ОРИ верхних дыхательных путей, которые могут самостоятельно разрешаться в течение нескольких дней. Однако при высокой вирулентности возбудителя, особенно у пациентов с ХНИЗ, с коморбидностью и мультиморбидностью, респираторные инфекции, как вирусная, так и другая, может протекать более тяжело, приводить к выраженному поражению бронхов и легких, к острому респираторному дистресс синдрому, другим осложнениям и неблагоприятным исходам. ОРИ может быть вызвана не одним, а несколькими возбудителями. Например, возможна вирусно-бактериальная ассоциация (вирус гриппа часто ассоциирован с инфекцией *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Staphylococcus aureus* [1738], ассоциация вирусов (ассоциация гриппа и COVID-19) и другие, что может приводить к более тяжелому течению ОРИ.

Смертность от ОРИ нижних дыхательных путей входит в список 10 основных причин смерти населения в мире по данным ВОЗ и в настоящее время занимает лидирующие позиции в странах с низким доходом (1-е место). В 2017 г., согласно оценкам Центров по контролю и профилактике болезней США, ВОЗ и глобальных партнеров в области здравоохранения, от респираторных заболеваний, вызванных сезонным гриппом, умерло до 650 000 человек.

Согласно данным Росстата в 2022 г. в России чаще всего диагностировали острые инфекции верхних дыхательных путей множественной или неуточненной локализации — 42 176 449 случаев, что было на 10% больше, чем в 2020 г. При этом смертность от болезней органов дыхания в РФ за 2020-2022 гг. (период пандемии COVID-19) возросла примерно в 3 раза по сравнению с предыдущим трехлетним периодом, в первую очередь, за счет COVID-19 и пневмоний. Известно, что во время эпидемии гриппа и других ОРИ, а также в течение 2-3 мес. после ее завершения отмечается повышение показателей смертности в целом до 1000 и более человек на 100 тыс. населения.

Социально-экономическое бремя ОРИ высоко, особенно при развитии эпидемий и пандемий, включает как прямые, так и непрямые расходы. Например, социально-экономическое бремя COVID-19 в РФ в 2020 г. составило около 5,4 трлн рублей (5% от номинального объёма валового внутреннего продукта в 2020 г.). В большей степени оно было обусловлено косвенными расходами в связи с потерями валового внутреннего продукта вследствие 1,5-мес. периода самоизоляции [1739]. Согласно данным центров по контролю и профилактике заболеваний США в стране гриппом ежегодно болеют миллионы людей, сотни тысяч госпитализируются, а десятки тысяч умирают от гриппа и связанных с ним осложнений. Грипп затрагивает работодателей и предприятия и ежегодно обходится в 11,2 млрд долларов (прямые и косвенные расходы)[160]. Согласно предварительной оценке 2022 г. грипп стал причиной 27-54 млн заболеваний в США, 12-26 млн посещений врача, 290 000-650 000 госпитализаций и 19 000-58 000 смертей с 1 октября 2022 г. по 30 апреля 2023 г.,[161] а COVID-19 за 3,5 года с начала пандемии стал причиной 1 358 393 смертей в США[162].

9.1. Наиболее частые варианты коморбидности острых респираторных заболеваний в терапевтической практике

Значительную долю тяжелых больных в сезонный подъем заболеваемости ОРИ составляют пациенты с коморбидной патологией, нередко сочетанной, с одновременным поражением сердечно-сосудистой, бронхолегочной, пищеварительной, эндокринной и других систем. Большинство таких пациентов находятся в возрасте старше 60 лет, однако все чаще отмечается клинически значимая

[160] Centers for Disease Control and Prevention. Disease burden of flu. https://www.nfid.org/infectious-diseases/influenza-flu/.

[161] Centers for Disease Control and Prevention. 2022-2023 Preliminary In-Season Burden Estimate. https://www.cdc.gov/flu/about/burden/preliminary-in-season-estimates.htm.

[162] Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 mortality overview. https://www.cdc.gov/nchs/covid19/mortality-overview.html.

коморбидность и среди населения более молодого возраста [1740-1742].

Пациенты с ХНИЗ и, особенно, с их сочетанием, относятся к группе риска тяжелого течения ОРИ и развития осложнений. Кроме того, данные крупных исследований свидетельствуют, что в старших возрастных группах (65 лет и старше) риск летального исхода остается повышенным в течение года после перенесенной ОРИ, а сама респираторная инфекция может быть ассоциирована с дебютом нарушений ритма сердца (включая ФП), развитием ИМ, МИ, СД и других заболеваний [1743-1745].

По данным корейских ученых у 5459 пациентов с ОРИ (в том числе с гриппом — 52,9%) независимыми ФР развития пневмонии являются: возраст ⩾65 лет (OR 5,71, 95% ДИ 4,10-7,94), ИБС (OR 1,54, 95% ДИ 1,07-2,22), ХОБЛ (OR 2,34, 95% ДИ 1,48-3,69), БА (OR 2,33, 95% ДИ 1,62-3,36), ХБП (OR 2,62, 95% ДИ 1,73-3,99), состояния с ослабленным иммунитетом (OR 3,12, 95% ДИ 1,47-6,62) и аутоиммунные заболевания (OR 3,35, 95% ДИ 1,79-6,27). Риск тяжелого течения ОРИ и пневмонии в этом исследовании возрастал при увеличении количества хронических заболеваний у одного больного [1746].

В другом крупном исследовании риск пневмонии у пациентов с ХНИЗ в возрасте от 18 лет и старше 65 лет был повышен в 3 раза по сравнению со здоровыми. При этом среди пациентов 18-49 лет риск пневмонии увеличивался с 2,5 раз при наличии одного ХНИЗ до 6,2 раз при двух ХНИЗ и до 15,6 раз при трех и более ХНИЗ [844]. Docherty AB, et al. (2020) у госпитализированных с COVID-19 пациентов наиболее часто регистрировали хронические болезни сердца (30,9%, 5469/17 702), СД (20,7%, 3650/17 599), хронические заболевания легких, за исключением БА (17,7%, 3128/17 634), ХБП (16,2%, 2830/17 506) и БА (14,5%, 2540/17 535) [1747]. В этом исследовании из 18 525 пациентов только у 22,5% не было подтверждено наличие серьезного сопутствующего заболевания. Из числа трех наиболее распространенных ХНИЗ их сочетания встречались в половине случаев или меньше. Среди больных ХОБЛ (n=2840) наиболее часто регистрировали хронические заболевания сердца (у 37,5%), реже — СД (1,1%), оба заболевания — у 11% пациентов. У пациентов с СД (n=3650) в 27,3% случаев встречались хронические заболевания сердца, в 8,8% — ХОБЛ, оба заболевания — у 8,6%. У больных с хроническим заболеваниями сердца (n=5469) в 19,5% случаев регистрировали ХОБЛ, в 18,2% — СД и оба заболевания — у 5,7% [1747], а независимыми ФР смерти от COVID-19 были возраст от 50 лет и старше, мужской пол и хронические заболевания, включая ожирение.

В исследовании OpenSAFELY (популяция 17 278 392 человек, 10 926 смертельных случаев, связанных с COVID-19) риск летального исхода, связанного с COVID-19, был ассоциирован с мужским полом (HR 1,59, 95% ДИ 1,53-1,65), пожилым возрастом, низким доходом, СД, хроническими болезнями органов дыхания (включали ХОБЛ, легочный фиброз, бронхоэктазии, кистозный фиброз) и тяжелой БА, различными другими заболеваниями (системы крови, онкологическими, ожирением и др.). По сравнению с лицами белой национальности, чернокожие и выходцы из Южной Азии имели более высокий риск смерти даже после поправки на другие факторы (HR 1,48 [1,29-1,69] и 1,45 [1,32-1,58], соответственно) [1748].

Эти и многие другие научные данные подтверждают повышенный риск развития ОРИ, их тяжелого течения и неблагоприятных исходов у пациентов с ХНИЗ. При этом неблагоприятные исходы могут включать не только осложнения самой ОРИ, но и ухудшение течения ХНИЗ, появление новых острых и ХНИЗ.

ОРИ и сердечно-сосудистые заболевания. ОРИ, особенно тяжелого течения, могут спровоцировать дебют, либо обострение ССЗ [1749-1751]. Nguyen JL, et al. (2016) продемонстрировали, что заболеваемость гриппом коррелирует с сердечно-сосудистой смертностью [1752] на фоне ухудшения течения АГ, ИБС, с развитием их осложнений: острого ИМ, ОНМК, жизнеугрожающих нарушений ритма. Не только вирус гриппа, но и другие инфекционные агенты, которые поражают респираторную систему, могут выступать в качестве пускового механизма для ОКС [1753, 1754]. Вирусы гриппа, респираторно-синцитиальная инфекция [1752, 1755] и метапневмовирус [1756] значимо повышают частоту неблагоприятных исходов у больных ССЗ. Выявлено, что грипп может приводить к развитию острой СН в результате миокардита, острого ИМ, кардиогенного шока, жизнеугрожающих аритмий [1757].

При развитии ОРИ закономерно повышается ЧСС, что может быть ошибочно расценено пациентом или лечащим врачом как обострение имеющегося ССЗ. В то же время нужно учитывать, что повышение ЧСС при ОРИ является ожидаемым и может сопровождаться нарастанием ишемических изменений и выраженности СН, что усугубляется прямым негативным действием метаболических компонентов инфекционно-воспалительного каскада на миокард и эндотелий сосудов, регуляторные системы, развитием и усугублением системного воспаления. В результате может быть спровоцировано повышение или снижение АД, нарушение ритма или проводимости сердца, повышение функционального класса стенокардии и СН, развитие нестабильной стенокардии, острого ИМ и других сердечно-сосудистых событий. Изменения могут быть в разной степени выраженности, что за-

висит от особенностей возбудителя, степени тяжести ОРИ, характеристик самого пациента.

ОРИ может спровоцировать венозную тромбоэмболию [1758-1760], причем определенную негативную роль может играть иммобилизация госпитализированных пациентов [1761].

ОРИ и хроническая обструктивная болезнь легких. Более 50% обострений ХОБЛ вызваны респираторными инфекциями. Из них 70% — бактериальной (*S. pneumoniae*, *H. Influenzae*, *M. Catarrhalis*, реже др.), остальные — вирусной или смешанной этиологии, или вирусная инфекция является предшественником бактериальной инфекции [1762]. При ХОБЛ повышен риск пневмоний, например, пневмококковой этиологии — в 8-10 раз [824]. При использовании метода полимеразно-цепной реакции вирусная инфекция может быть выявлена более чем у 40% больных с обострением ХОБЛ, в т.ч. вирус гриппа [1763, 1764]. У отдельных пациентов с ХОБЛ (4,1% больных ХОБЛ; n=22053) *Ps. Aeruginosa* является значимым ФР госпитализаций в связи с обострением заболевания (HR 2,8; 95% ДИ 2,2-3,6; p<0,0001) и смерти от любых причин (HR 2,7; 95% ДИ 2,3-3,4); p<0,0001) [1765].

В крупном канадском исследовании было выявлено, что с респираторными вирусами связаны 52,5% обращений за неотложной помощью и 48,2% госпитализаций по поводу ХОБЛ; были положительными тесты на грипп А, В, респираторно-синцитиальный вирус, парагрипп, аденовирус, метапневмовирус человека, риновирус или коронавирусы (не SARS-CoV-2) [1764].

В другом исследовании среди госпитализированных больных ХОБЛ (n=4198) грипп-положительные пациенты (38,5%) имели более высокую общую смертность (9,7% против 7,9%, p=0,047) и частоту критических состояний (17,2% против 12,1%, p<0,001) по сравнению с грипп-отрицательными пациентами. ФР смерти у больных ХОБЛ с гриппом включали сопутствующие заболевания сердца (OR 2,0 [95% ДИ, 1,3-3,2]), проживание в стационаре длительного пребывания для ухода (OR 2,6 [95% ДИ, 1,5-4,5]) и использование кислорода в домашних условиях (OR 2,9 [95% ДИ, 1,6-5,1]) [1766].

При наличии ХОБЛ выше риск госпитализации в отделение интенсивной терапии при COVID-19 (скорректированный OR 1,28; 95% ДИ 1,08-1,51) и смерти (скорректированный OR 1,41; 95% ДИ 1,37-1,65) [1767]. Факторы, прогнозирующие тяжесть COVID-19 у больного ХОБЛ (регистр из 68 902 пациентов), — низкий показатель $ОФВ_1$ (30-49% от долж., OR 1,64 (1,21-2,23)), балл CAT (COPD assessment test) ⩾18 (OR 1,57; 95% ДИ 1,30-1,90)), недостаточный вес (OR 1,56; 95% ДИ 1,20-2,03)), предшествующее лечение ХОБЛ, как амбулаторное, так и в стационаре — OR 2,01 (1,74-2,33), сопутствующие заболевания: ССЗ — 1,26 (1,07-1,49), СД — 1,36 (1,16-1,59), депрессия — 1,28 (1,07-1,54) [1768]. Отмечают также, что факторами неблагоприятного исхода COVID-19 у больных ХОБЛ могут быть плохая приверженность терапии в прошлом, трудности с самоконтролем, ограниченный доступ к медицинской помощи во время пандемии и снижение легочного резерва [1769, 1770].

Обострения ХОБЛ ассоциированы не только с ухудшением респираторных симптомов, риском развития респираторных осложнений, повышением риска будущих обострений и снижением $ОФВ_1$, но и неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом: риском развития острого ИМ, МИ, нарушений ритма сердца, а также с риском летального исхода, в том числе от сердечно-сосудистых причин [561, 608, 844, 1771-1773]. При этом риск ССО, а также сердечно-сосудистой смерти наиболее высок в первые 30 дней от начала обострения ХОБЛ (HR 3,8; 95% ДИ 2,7-5,5), особенно у госпитализированных в связи с обострением пациентов (HR 9,9; 95% ДИ 6,6-14,9). Риск комбинированной неблагоприятной сердечно-сосудистой точки остается повышенным в 2 раза в течение года после обострения [1771]. По другим данным обострение ХОБЛ, потребовавшее госпитализации, связано с риском смерти от острого ИМ, ишемического и геморрагического инсульта в течение 90 дней, который может составить OR 1,33 (95% ДИ 1,24-1,43), OR 1,46 (95% ДИ 1,36-1,56) и OR 1,19 (95% ДИ, 1,06-1,32), соответственно [840, 1771].

При развитии ОРИ у больного ХОБЛ требуется оценивать признаки обострения, степень его тяжести и лечить обострение ХОБЛ в соответствии с актуальными КР, включая коррекцию ингаляционной терапии[163]. При этом следует дополнительно контролировать состояние сердечно-сосудистой и нервной системы, других органов и систем для ранней диагностики возможных заболеваний или ухудшения течения имеющихся других ХНИЗ.

Зачастую после обострений пациенты с ХОБЛ не возвращаются к состоянию, предшествовавшему обострению. В одной из работ было показано, что вирус-ассоциированные обострения с бактериальной инфекцией или без нее при наблюдении пациентов в течение последующего года связаны с более выраженным прогрессированием обструкции периферических отделов дыхательных путей, снижением DLCO, дистанции теста с 6-минутной ходьбой и более высоким риском последующих обострений [1774].

ОРИ и бронхиальная астма. От 40 до 80% обострений БА вызваны респираторными вирусами, чаще выявляют риновирусы (примерно в трети

[163] GOLD Report 2024; Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации Минздрава России, 2021.

случаев) [1775], вирусы гриппа А, респираторно-синцитиальный вирус, аденовирус, метапневмовирус человека. Не выявлено существенного вклада вируса гриппа В, парагриппа, коронавирусов в развитие ОРИ у пациентов с БА [1765]. Респираторные вирусы активируют воспаление, в том числе Т2, характерное для большинства пациентов с БА. У некоторых пациентов дебют астмы возникает непосредственно в период ОРИ или ассоциирован с перенесенными ранее респираторными инфекциями, вирусными, а также *Chlamydophila* или *Mycoplasma*, особенно при атопии в анамнезе[164,165] [1776-1778]. У больного БА с вирусной инфекцией отмечается высокий риск развития вторичной бактериальной инфекции (*S. pneumoniae, S. aureus, H. influenzae*). БА связана с риском развития пневмонии, в частности пневмококковой этиологии, а также инвазивной пневмококковой инфекции [824, 1779].

Симптомы могут быть менее выраженными, а течение ОРИ у больного БА, как правило, зависит от тяжести самой БА и уровня ее контроля. Например, для пациентов с хорошо контролируемой БА легкого течения и средней степени тяжести не характерен риск тяжелого течения COVID-19 и смерти от него. Смертность от COVID-19 у пациентов с БА старше 50 лет, получающих ИГКС ниже, чем у пациентов без хронических болезней органов дыхания. Однако БА, ассоциированная с приемом оральных ГКС, повышает риск смерти в 1,55 раза (95% ДИ 1,39-1,73) [1748].

В исследовании пожилых пациентов с БА и тяжелой COVID-19 (n=131) среди умерших в стационаре (22,9%) преобладали пациенты с тяжелой (терапия 4-5 ступени) и неатопической формой, терапией оральными ГКС в течение предшествующего года, хронической СН и высоким индексом коморбидности. Среди умерших в течение 90 дней после выписки из стационара (14,9%) чаще регистрировалась неинвазивная вентиляция легких в период госпитализации и СД по сравнению с выжившими за этот период [1780]. В одном из исследований у пациентов с БА факторами, ассоциированными с развитием в острый период COVID-19 пневмонии, были мужской пол (OR 2,8; 95% ДИ 1,4-5,8), текущее курение (OR 2,6; 95% ДИ 1,1-5,8), ИГКС в сочетании с длительно действующим β_2-агонистом до заболевания COVID-19 (OR 3,1; 95% ДИ 1,6-6,1). Меньший риск госпитализации был у пациентов с Т2-астмой (OR 0,32; 95% ДИ 0,15-0,67) и ранее получавших монотерапию ИГКС (по-видимому, с БА более легкого течения; OR 0,27; 95% ДИ 0,11-0,69), более высокий — у мужчин (OR 2,0; 95% ДИ 1,01-3,97), нынешних курильщиков (OR 4,8; 95% ДИ 1,89-12,22) и пациентов, ранее получавших ИГКС с длительно действующий β_2-агонистом (с БА более тяжелого течения; OR 2,8; 95% ДИ 1,44-5,40) [1781]. В то же время во многих странах в 2020-2021 гг. регистрировали снижение частоты обострений БА в целом и гриппа, что может быть связано с мытьем рук, ношением масок, социальным и физическим дистанцированием на фоне пандемии COVID-19[166].

В период пандемии гриппа 2009 г. с тяжелыми ОРИ у лиц молодого и среднего возраста было выявлено, что наиболее часто подлежали госпитализации пациенты, имеющие в анамнезе именно БА, однако при этом у них регистрировались менее тяжелые исходы, чем у пациентов с другими ХНИЗ, включая ХОБЛ [1764, 1781]. В то же время обращают внимание другие работы, показавшие, что вирусная инфекция у больных БА, как и при ХОБЛ, повышает риск развития острого респираторного дистресс-синдрома, пневмонии, бактериальных инфекций нижних дыхательных путей и смерти [820, 1746]. В исследовании Kang S, et al. (n=5459, 2011-2014 гг.) БА оказалась в числе прочих независимых предикторов тяжелого течения ОРИ (OR 2,33; 95% ДИ 1,62-3,36) и пневмонии (OR 2,13; 95% ДИ 1,35-3,35) [1746].

ОРИ и сахарный диабет. При инфекционном процессе запускается каскад биохимических реакций, способствующих, в том числе, активному синтезу кортикостероидов, обладающих контринсулярным действием: гормон блокирует работу инсулина на клеточном уровне и тормозит его образование в поджелудочной железе. Суммарное действие кортикостероидов и других биологически активных веществ существенно превосходит эффект инсулина в привычной пациенту дозировке.

При отсутствии должного контроля уровня гликемии, который при ОРИ желательно проводить каждые 2-3 ч, значительно повышается риск кетоацидоза или гиперосмолярной комы. Нередки случаи, когда ухудшение состояния пациента принимается за явления вирусной интоксикации и непосредственная угроза для жизни диагностируется поздно.

Пациенты с СД представляют группу высокого риска осложненного течения респираторных инфекций [1782, 1783]. Данные крупного ретроспективного исследования продемонстрировали, что в период эпидемии гриппа, пациенты с СД имеют более высокую заболеваемость по сравнению с группой пациентов без диабета (1,96% против 1,37%, p<0,001), им чаще назначались противовирусные препараты (27,1 на 100 человек против 22,0 p<0,001). По данным популяционного исследования частота гипергликемических событий досто-

[164] Бронхиальная астма. Клинические рекомендации Минздрава России, 2021. https://spulmo.ru/upload/kr/BA_2021.pdf.

[165] GINA Report 2023.

[166] Там же.

верно увеличивалась в период за 2 недели до объявления эпидемии гриппа и сохранялась на протяжении 4 нед. по сравнению с аналогичным периодом за этот же год вне эпидемии (3,81% против 2,18%, p<0,001). Кроме того, за 14 дней до эпидемии гриппа, у пациентов с СД, наблюдалось существенное увеличение частоты пневмонии, сепсиса и госпитализаций по поводу ИБС (5,5% против 0,7%, 1,6% против 0,3% и 5,6% против 3,5%, p<0,001) [1784]. Результаты крупного американского исследовании, проводившегося с 2012 по 2017 гг., продемонстрировали, что СД регистрировался у 34% (n=10 857) из 31 934 пациентов в возрасте ⩾65 лет, госпитализированных по поводу гриппа [1785].

Течение гриппа A (H1N1) у пациентов с СД характеризуется не только более высокой частотой госпитализации в стационар, но и в отделение интенсивной терапии (OR 4,29 (95% ДИ 1,29-14,3)), более высокой потребностью в механической вентиляции легких и внутригоспитальной летальностью (OR 2,2 (95% ДИ 1,7-2,7)) [1786, 1787]. Результаты крупного метаанализа опубликованного в 2023 г. также указывают, что пациенты с СД имеют в 5 раз выше шансы госпитализации по поводу гриппа или пневмонии (OR 5,08 [3,45; 7,50]), в 1,7 раза шансы поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) (OR 1,71 [1,15; 2,53]) по сравнению с пациентами без СД [1788].

В ряде исследований было установлено, что грипп может оказывать существенное влияние на метаболизм глюкозы и увеличивать риск развития СД [1789]. Тяжелое течение гриппа в ряде случае осложняется аутоиммунным повреждение бета-клеток поджелудочной железы, что в последствии приводит к развитию СД1 [1790].

Опубликованные данные указывают, что больные СД имеют риск развития бактериальных осложнений на фоне респираторных инфекций в 2,2 раза выше по сравнению с общей популяцией [1791].

В результате снижения местных резистивных механизмов, пациенты с СД в высокой степени подвержены риску пневмококковой инфекции. По опубликованным данным у лиц с СД риск развития пневмонии в 1,26 раза выше по сравнению с пациентами без СД (скорректированный RR 1,26 95% ДИ 1,21-1,31) [1792]. Уровень госпитальной летальности от пневмонии у пациентов с СД выше в 1,4 раза (нескорректированное HR 1,41; 95% ДИ 1,12-1,76) и, как правило, ассоциирован с прогрессированием ССЗ и ОПП [1793].

В период пандемии COVID-19 также было установлено, что пациенты с СД подвержены более тяжелому течению инфекции, а в 14% случаев тяжелое течение COVID-19 ассоциировалось с последующим развитием СД1 и СД2 *de novo* [1794]. Течение новой коронавирусной инфекции у пациентов с СД в трети случаев характеризовалось дестабилизацией уровня гликемии. В 37,5% случаев потребовалось дополнительное назначение инсулина в группе больных, исходно получавших пероральные препараты, а у пациентов, исходно получавших инсулинотерапию, требовалось значительное увеличение дозы [1795].

На фоне COVID-19, пациенты с СД продемонстрировали более высокий уровень воспалительного ответа: более высокая концентрация ИЛ-6, С-реактивный белок, ферритина и Д-димера, по сравнению с группой пациентов без СД [1796, 1797].

По данным крупного французского исследования CORONADO 10,6% (95% ДИ 9,0-12,4) госпитализированных пациентов с COVID-19 и СД умерли в течение 7 дней после поступления в стационар [1798].

СД и ожирение могут рассматриваться как в качестве модулятора, так и усилителя воспалительного ответа, который в свою очередь, оказывает существенное влияние на метаболизм углеводов. На фоне активации иммунного ответа в результате респираторных инфекций значительно увеличивается уровень циркулирующих провоспалительных цитокинов, воздействие которых на инсулиновые рецепторы формирует относительную инсулинорезистентность, что ведёт к повышению уровня глюкозы крови и поддержанию воспаления [1799].

Активность ключевых сигнальных путей, связанных с инсулином, таких как путь PI3K/AKT/mTOR может изменяться на фоне респираторных инфекций, сопровождающихся явлениями "цитокинового шторма", что препятствует нормальной передаче сигналов инсулина и, следовательно, ведет к нарушению метаболизма глюкозы [1800]. Персистирующее воспаление может способствовать накоплению липидов в тканях, особенно в мышцах и печени, развитию липотоксичности и усугублению инсулинорезистентности, что существенно ухудшает прогноз у пациентов с СД и НТГ [1801, 1802].

Стратегия ведения больных СД при COVID-19 должна включать строгий контроль уровня гликемии и своевременную коррекцию терапии [1803].

Наиболее эффективным методом профилактики осложнений, связанных с респираторными инфекциями у пациентов с СД, является вакцинация. Эффективность вакцинации против гриппа у пациентов с СД была подтверждена в ряде исследований, например в когортном исследовании, проведенном в Тайване продемонстрировано, что группа вакцинированных на 11% реже нуждалась в госпитализации и почти в четыре раза реже в прибывании в ОРИТ (0,58 против 2,05 на 100 человек в год) [1804].

Пожилые пациенты с СД в возрасте ⩾65 лет, как и с другими ХНИЗ, подвержены более высоко-

му риску тяжелого течения респираторных инфекций. Вакцинация данной когорты позволяет достичь снижения смертности от всех причин на 38% и на 45% частоты госпитализаций в связи с тяжелым течением гриппа или пневмонии [1805].

Высокая летальность от COVID-19 указывает на необходимость проведения первоочередной вакцинации и ревакцинации в группе пациентов с СД. Несмотря на ограниченность опубликованных данных на текущий момент, в нескольких исследованиях были представлены данные об эффективности и безопасности применения вакцин против COVID-19 различного типа у пациентов с СД [1806, 1807].

ОРИ и хроническая болезнь почек. Пациенты с ХБП на додиализной стадии, как правило, составляют субклиническую группу больных, КЖ которых длительное время остается на относительно высоком уровне. У большинства пациентов ХБП сопровождается лишь незначительным снижение клиренса креатинина и на ранних стадиях остается недиагностированной. Несмотря на широкую распространенность ХБП, особенно в группе больных с коморбидной патологией, результатов клинических исследований и наблюдений за пациентами с начальными стадиями по-прежнему недостаточно, а данные о течение инфекционных заболеваний, в т.ч. респираторных инфекций, носят ограниченный характер. Между тем, эпидемиологические данные, представленные центром по контролю и профилактике заболеваний США, подтверждают связь между сезонной активностью распространения респираторных инфекций и колебаниями смертности от всех причин у пациентов с ХБП, при этом на долю респираторных инфекций может приходится более чем 1000 смертей ежегодно [1651, 1808].

В настоящее время наиболее изученным является влияние респираторных инфекций на пациентов с терминальной стадией ХБП, находящихся на гемодиализе [1809]. Осложненное течение респираторных инфекций является второй по значимости причиной смерти среди пациентов с терминальной ХБП [1810].

Высокий риск смерти, связанный с инфекционными осложнениями, в том числе с пневмонией, был неоднократно верифицирован в диализной популяции больных, тогда как пациенты с промежуточным и субклиническим снижением азотовыделительной функции почек длительное время оставались в "серой зоне", а результаты исследований связи такого нарушения с тяжестью течения респираторных инфекций носили не однозначный характер [1811].

В 2009 г. были опубликованы результаты крупного канадского исследования, включавшего 252516 больных, которое продемонстрировало, что пациенты с низкой СКФ имели более высокий риск госпитализации по поводу пневмонии. Уровень риска варьировался от 3,23 (95% ДИ 2,40-4,36) у лиц со СКФ от 45 до 59 мл/мин/1,73 м^2 до 15,04 (95% ДИ 9,64-23,47) для пациентов со СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2 [1812].

В когортном исследовании, проведенном в Великобритании с участием 4 743 больных пневмонией установлено, что пациенты с исходно низкой СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2 характеризовались более высокой 28-дневной летальностью (RR 1,27; 95% ДИ 1,12-1,43) [1813]. В отчете китайского исследования представлены данные, указывающие на то, что пациенты с респираторными инфекциями и ХБП не характеризовались более высокой летальностью по сравнению с пациентами, у которых отмечался нормальный уровень СКФ, однако частота госпитализаций в ОРИТ по поводу тяжелого течения пневмонии были достоверно выше (OR 2,53 (1,64-3,88)) [1814].

Результаты мета-анализа, опубликованного в 2020 г., включавшего 18 исследований с участием 16676 пациентов, позволили подтвердить ассоциацию ХБП с более высоким риском летальности среди пациентов с респираторными инфекциями — RR 1,96 (95% ДИ 1,48-2,59) [1815].

Увеличение частоты госпитализаций и летальность, ассоциированные с респираторными инфекциями, могут являться следствием более тяжелого течения инфекции на фоне сопутствующих заболеваний и снижения выраженности иммунного ответа у пациентов с ХБП на всех стадиях [1816].

Пандемия COVID-19 продемонстрировала значимую ассоциацию тяжести течения вирусной пневмонии со снижением почечной функции. Риск тяжелого течения вирусной пневмонии у пациентов с ХБП был в 5 раз выше по сравнению с остальным населением. В первую очередь, это связанно с их исходной полиморбидностью, относительной иммуносупрессией и хроническим системным воспалением [1817].

Публикующиеся отчеты проведенных исследований указывают на двунаправленный характер связи между ХБП и COVID-19. Хроническое снижение почечной функции, вызванные первичным заболеванием почек или иным ХНИЗ, поражающим почки, повышают восприимчивость к COVID-19, значительно увеличивают риски прогрессирования и тяжелого течения COVID-19 и смерти. Тогда как относительно здоровые пациенты, перенесшие COVID-19, часто сталкиваются с ухудшением функции почек в ближайшие 12 нед. после перенесенной инфекции и в более отдаленном периоде наблюдения [1818-1820].

Течение COVID-19 сопряжено с высокой частотой ОПП, которое, как правило, носит транзиторный характер и разрешается в короткие сроки,

однако долгосрочные последствия инфекции до сих пор остаются предметом исследований.

Данные проведенного систематического обзора указывают, что за период наблюдения 90-326,5 дней суммарная частота не восстановления почечной функции у пациентов, имевших острое повреждение на фоне COVID-19, составляет 22% (95% ДИ 12-33%), а диализ-зависимая частота почечной недостаточности и частота полного выздоровления — 6% (95% ДИ 2-12%) и 63% (95% ДИ 44-81%), соответственно. Доля пациентов, у которых отмечалось снижение функции почек среди больных без острого повреждения, составила 22% (95% ДИ 3-51%) в период 90-199 дней [1821].

Своевременная вакцинопрофилактика представляет собой одну из ключевых стратегию ведения пациентов с ХБП, поскольку снижение почечной функции с течением времени и по мере прогрессирования заболевания влечет за собой нарушение как врожденного, так и адаптивного иммунитета [1822, 1823].

Имеющиеся данные указывают на то, что вакцинированные против гриппа пациенты с терминальной ХБП характеризуется достоверно меньшей частотой госпитализаций (100,8 против 133,9 на 100 человеко-лет, $p<0,01$). Вакцинация позволяет снизить риск развития пневмонии в группе пациентов с ХБП на 20% (HR 0,80 (95% ДИ 0,64-1,02)), госпитализации в ОРИТ на 80% (HR 0,20; 95% ДИ 0,12-0,33) и летального исхода на 50% (HR 0,50; 95% ДИ 0,41-0,60) [1824]. В недавнем отчете были представлены данные о том, что вакцинация 13- и 23-валентной пневмококковой вакциной позволяет снизить смертность в течение года на 63% (HR 0,37; 95% ДИ 0,28-0,51) в диализной когорте больных ХБП [1825].

Учитывая высокую уязвимость COVID-19 пациентов с ХБП, Ассоциация почек Великобритании и Национальный фонд почек США, опубликовали заявления, призывающие уделять приоритетное внимание при проведении вакцинопрофилактики именно данной группе больных. Несмотря на повсеместную вакцинацию, данных об иммуногенности и безопасности вакцины против COVID-19 в популяции пациентов с ХБП по-прежнему недостаточно, однако отдельные опубликованные отчеты указывают на высокий уровень сформированной защиты и профиль безопасности [1826, 1827].

Ограниченность сероконверсии у пациентов с ХБП, находящихся на иммуносупрессивной терапии, существенно снижает возможности для формирование адекватного уровня защиты от тяжелых форм COVID-19 средствами вакцинопрофилактики, в следствие чего применение препаратов, содержащих моноклональные антитела против SARS-CoV-2 может быть рассмотрено в качестве средства, обеспечивающего пассивную иммунизацию пациентов с терминальной стадией ХБП и после трансплантации [1828, 1829].

ОРИ и неврологические заболевания. Пациенты с тяжелыми неврологическими нарушениями могут характеризоваться иммунодефицитными состояниями и физическими ограничениями, что значимо повышает их уязвимость перед респираторными инфекциями. Особую группу риска представляют пациенты, перенесшие ранее ОНМК. Вакцинация против гриппа значительно снижает риск развития постинсультной пневмонии (OR=0,79; 95% ДИ 0,74-0,83), сепсиса (OR=0,78; 95% ДИ 0,70-0,86) и 30-дневную внутрибольничную летальность (OR=0,60; 95% ДИ, 0,54-0,67) [1830].

Результаты когортного исследования с суммарным количеством 286383 включенных пациентов продемонстрировали, что вакцинация от гриппа достоверно ассоциировалась со снижением риска госпитализации по поводу ССЗ на 19% в течение 2 сезонов наблюдения, и снижением риска инсульта на 16% и 23% в течение 1 и 2 сезона, соответственно [1831].

Пациенты с неврологическим дефицитом, в составе общей полиморбидности, в целом, имеют более высокий риск тяжелой COVID-19, однако достоверных данных о прямой взаимосвязи в настоящее время установлено не было. В свою очередь тяжелое течение COVID-19 вследствие выраженного системного воспаления может сопровождать цереброваскулярными нарушениями и спровоцировать развития судорожного синдрома, что крайне важно для группы пациентов с диагностированной ранее эпилепсией [1832].

Несмотря на то, что для респираторных инфекций характерным является преимущественное поражение респираторного тракта и ассоциированные с ним осложнения, вирусные инфекции также могут вызвать ряд неврологических осложнений. В настоящее время большое количество публикаций указывают на разнообразие проявлений неврологического дефицита на фоне течения сезонных респираторных инфекций и, в частности гриппа [1833].

Несмотря на низкую распространенность неврологических осложнений течения гриппа, за длительный период наблюдения они достаточно подробно были описаны в опубликованной литературе. Наиболее часто встречаемыми неврологическими осложнениями являются: судороги, явления энцефалопатии, синдром Рея и синдром Гийена-Барре, острый рассеянный энцефаломиелит, различные двигательные и речевый расстройства [1834]. Однако, в большинстве случаев, проявления неврологического дефицита носят транзиторный характер и регрессируют в период реконвалесценции ОРИ [1835].

Пандемический грипп по сравнению с сезонным обладает большей вирулентностью и способен

вызвать более тяжелые формы заболевания, при которых значительно чаще наблюдаются поражения центральной нервной системы. Большая доля неврологических осложнений респираторных инфекций приходится на детскую популяцию и лиц молодого возраста. Так, явления энцефалитов на фоне гриппа отмечается в 10% случаев у детей и в 8,5% случаев у взрослых [1836].

В связи с тем, что неврологические проявления носят достаточно редкий характер, опубликованных данных крупных исследований по этой теме по-прежнему недостаточно. Наиболее часто описываются такие осложнения, как синдром Гийена-Барре, поперечный миелит, менингоэнцефалит и энцефалопатия или энцефалит, которые могут быстро перерасти в острый некротический энцефалит, вызывая поражение таламуса и коры головного мозга [1837, 1838], что в результате может стать причиной угнетения сознания, комы и смерти пациента [1839] Патогенез неврологических осложнений гриппа до конца остаются не изученными, а методы диагностики по-прежнему не стандартизированы.

Клиническое разнообразие течения COVID-19 характеризовалось целым спектром неврологических нарушений, многие из которых сохранялись в течение продолжительного времени после клинического стихания инфекционного процесса. Наиболее распространенными симптомами являлись: головная боль, миалгия, потеря обоняния и вкуса, нарушение сознания, психомоторное возбуждение, вялость, явления энцефалопатия и головокружение [1840]. Сообщается, что 95,6% врачей отмечали у своих больных COVID-19 по крайней мере один из неврологический симптомов [1841].

Патогенез поражение нервной системы у пациентов с COVID-19 до сих пор остается не изучен. В ряде исследований утверждается, что неврологический дефицит может являться как следствием прямого нейропатического действия SARS-CoV-2, так и ассоциироваться с вторичными системными осложнениями инфекции или являться побочным эффектом препаратов, применяемых при лечении COVID-19 [1842, 1843].

Выраженность системного воспаления при COVID-19 сыграла ключевую роль в развитии осложнений, в том числе и неврологических. Результаты ретроспективного исследования проведенного в США продемонстрировали, что среди 1916 пациентов, госпитализированных с COVID-19 у 31 (1,6%) развилось ОНМК, тогда как в контрольной когорте пациентов с гриппом (за 2016-2018 гг.) лишь у 3 из 1486 больных (0,2%). С учетом поправки на пол, возраст и расу, риск ишемического инсульта у пациентов с COVID-19 в 7 раз превышал риск в группе пациентов с гриппом (OR 7,6; 95% ДИ 2,3-25,2). Выявленная ассоциация сохранялась и в условиях поправки на сердечно-сосудистые ФР, тяжесть течения и факт госпитализации в ОРИТ [1844].

Во многих популяционных исследованиях респираторная инфекция рассматривается как в качестве потенциального ФР, так и триггера в развитии ишемического инсульта [1845, 1846].

Результаты крупного перекрестного исследования, включавшего 36 975 пациентов, госпитализированных по поводу ишемического инсульта, продемонстрировали, что у 554 (1,5%) из них имелся по крайней мере 1 эпизод ОРИ в течение предшествующего года. Максимальный риск наблюдался в первые 15 дней после развития респираторных инфекций (OR 2,88, 95% ДИ 1,86-4,47) и по мере увеличения времени достоверно снижалась, теряя значимость ассоциации к 60 дню после перенесенной инфекции. Кроме того, установлена связь риска ОНМК с более молодым возрастом больных (до 45 лет), а шансы развития ОНМК уменьшалась на 7% на каждые 10-лет снижения возраста (OR 1,07, 95% ДИ: 1,03-1,35) [1847].

Связь между сезонными респираторными инфекциями и вероятностью развития ОНМК косвенно подтверждают исследования, посвященные наблюдению за лицами, вакцинированными от гриппа. Установлено, что вакцинация против гриппа достоверно снижает риск летального и не летального инсульта. Однако данные о выраженности эффекта достаточно вариабельны [1831, 1848]. Вакцинация от гриппа позволяет достичь снижения риска сердечно-сосудистых событий (включая ОНМК) в течение 18 мес, в 2,2 раза (OR 0,46; 95% ДИ 0,28-0,77) [1849].

Результаты экспериментальных исследований указывают на то, что системный воспалительный ответ и его выраженность оказывает существенное влияние как на развитие ишемического инсульта, так и на его исход [1850].

Пневмококковая инфекция может являться одной из причин длительно персистирующего субклинического воспаления, которое в свою очередь сопряжено с повышенным риском развития ССО. Данные китайского когортного исследования указывают, что риск инсульта среди пациентов с пневмококковой пневмонией в 3,65 раза выше (95% ДИ 2,25-5,90), чем в контрольной группе и сохраняется на уровне 14% в течение первого года (OR 1,14; 95% ДИ, 1,02-1,26) [1851].

Полиморбидность хронических неинфекционных заболеваний. Сочетание нескольких прогностически неблагоприятных заболеваний у пациента с ОРИ существенно повышает риск неблагоприятного исхода как в острый период респираторных инфекций, так и после реконвалесценции. Например, у больных ХОБЛ одним из ФР смерти при гриппе являются ССЗ (OR 2,0 [95% ДИ, 1,3-3,2]) [1766], среди факторов, прогнозирующих тя-

жесть COVID-19 у больных ХОБЛ, отмечают ИМТ (OR 1,56; 95% ДИ 1,20-2,03)), сопутствующие ССЗ (OR 1,26; 1,07-1,49), СД (OR 1,36; 1,16-1,59), депрессию (OR 1,28; 1,07-1,54) [1768]. Среди пожилых пациентов с БА и тяжелой COVID-19 в стационаре чаще умирали больные с хронической СН и высоким индексом коморбидности, а в течение 3-х месяцев после выздоровления — при наличии СД [1780].

Риск тяжелого течения ОРИ может возрастать с трехкратного при одном ХНИЗ до 9,45 раз при четырех ХНИЗ, а риск пневмонии — с 4-х-кратного до 16,32 раза, соответственно [1746].

9.2. Особенности ведения пациентов с острыми респираторными инфекциями и коморбидностью

Диагностика. Диагноз ОРИ целесообразно устанавливать с уточнением возбудителя, пораженных органов, степени тяжести заболевания, его осложнений, оценивать контроль имеющихся ХНИЗ. Основной для правильного диагноза являются клиническая картина, данные анамнеза, результаты лабораторных и инструментальных методов обследования. В соответствии с клинической симптоматикой, состояние пациента уточняется инструментальными методами: с помощью рентгенографии, КТ, электрокардиографии, УЗИ, включая ЭхоКГ, МРТ и др. При особенностях клинической картины, отсутствии эффекта от стартовой терапии ОРИ, признаках развития осложнений проводится дополнительное обследование для верификации возбудителя/возбудителей респираторных инфекций, определения присоединения новых инфекционных агентов (в том числе нозокомиальных), оценки чувствительности к антибиотикам, определения маркеров поражения тех или других органов.

Для пациентов с коморбидной соматической патологией чаще, чем в популяции целом, характерны нарушения иммунного ответа, высокий риск активации эндогенной персистирующей флоры, с чем нередко связано затяжное течение интеркуррентных заболеваний, стертая клиническая картина наряду с незначительными изменениями лабораторных показателей, трудности дифференциальной диагностики ОРИ и обострений хронической патологии [1852].

У пациентов любого возраста и с любым медицинским анамнезом при появлении или прогрессировании нарушений гемодинамики на фоне ОРИ рекомендуется предполагать возникновение ССО, связанных напрямую с самой инфекцией, или декомпенсацию на фоне ОРИ ранее имевшихся ССЗ [1750, 1753, 1754, 1756, 1853-1862].

Клиническая картина и физикальный осмотр. Клиническая картина зависит от типа и характеристик возбудителя/возбудителей респираторных инфекций, его дозы, восприимчивости организма человека, выраженности тех или иных реакций организма. Помимо ярко выраженной типичной клинической картины той или иной респираторной инфекции, у пациентов с ХНИЗ могут быть стертые формы заболевания и ОРИ может проявляться лишь обострением или декомпенсацией ХНИЗ, например, СН, СД, ХОБЛ. Это не только затрудняет своевременную диагностику ОРИ и увеличивает время до старта этиотропной терапии, но может привести и к неблагоприятным исходам.

Физикальный осмотр проводится полностью, по "классической схеме", для оценки состояния всех органов и систем, дополняется измерением температуры тела, ЧСС, АД, частоты дыхательных движений, сатурации гемоглобина кислородом ($SatO_2$).

Лабораторные экспресс-тесты. Лабораторные экспресс-тесты применяют для раннего первоначального определения этиологического фактора ОРИ (вирус грипп, SARS-CoV-2, пневмококк, легионелла и др.) не только для дифференциальной диагностики заболевания, но и для более точного выбора препарата этиотропной терапии ОРИ, так как раннее начало лечения респираторных инфекций (наиболее оптимально — в течение 48 ч от появления первых симптомов) снижает риск тяжелого течения ОРИ и неблагоприятных исходов, включая смерть.

У пациентов с ХНИЗ целесообразно использовать и другие экспресс-тесты для ранней диагностики ухудшения течения ХНИЗ или развития ССО, других осложнений при ОРИ, для дифференциальной диагностики. Например, с помощью лабораторных экспресс-тестов, в том числе в домашних условиях, можно оценить уровень глюкозы, креатинина, тропонина, С-реактивный белок, NT-proBNP и другие параметры.

Основные лабораторные методы. Верификация возбудителя. На основании данных экспресс-тестов, эпидемиологических данных и клинической картины предполагают тех или иных возбудителей ОРИ и выбирают соответствующие лабораторные методы верификации возбудителя/возбудителей. Выбор метода зависит от типа вероятного возбудителя/возбудителей. Верификация возбудителя обязательна при признаках тяжелого течения ОРИ, резистентности к проводимой этиотропной терапии, по эпидемиологическим показаниям. Верификация возбудителя должна проводится как можно в более короткий срок от начала заболевания с целью раннего старта патогенетической терапии и предупреждения тяжелого течения ОРИ, развития осложнений. Наиболее оптимальное время для назначения этиотропной терапии — первые 48 ч от начала ОРИ.

Больным ОРИ, протекающей на фоне ССЗ, рекомендовано раннее лабораторное подтверж-

дение или исключение гриппа, т.к. грипп А вызывает обострение/декомпенсацию этой патологии [1740-1742, 1749-1751, 1863]. Вирус гриппа является основным возбудителем, обусловливающим осложнения и обострения ССЗ. Взрослым пациентам с острым миокардитом рекомендовано лабораторное обследование на присутствие вируса гриппа H1N1 [1864].

Лабораторная оценка выраженности системного воспаления, поражения органов и систем. Проводится с целью определения тяжести и динамики течения ОРИ, а также ХНИЗ и диагностики возможных осложнений. Оцениваются *клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови* (перечень параметров определяется индивидуально в каждой конкретной клинической ситуации).

Определение уровня прокальцитонина в крови рекомендуется у больных с ССЗ и респираторной инфекцией в условиях стационара [1865, 1866]. Уровень прокальцитонина позволяет определить наличие или отсутствие бактериальной причины, объективно подтверждает необходимость назначения антибактериальной терапии. В то же время метод позволяет избежать необоснованного применения антибактериальных препаратов, а также развития нежелательных явлений от их применения. Использование этого показателя для определения тактики терапии достоверно улучшает выживаемость пациентов.

Определение тропонина в крови у больных ОРИ не рекомендуется в качестве основного метода для диагностики миокардита или острого ИМ [1867, 1868]. Определение уровня тропонина может быть использовано при ОРИ в качестве дополнительного критерия к клинической симптоматике, изменениям на электрокардиограмме и данным ЭхоКГ. В таких ситуациях нужно учитывать, что повышение показателя будет подтверждать факт поражения миокарда, которое может иметь различную этиологию.

Рекомендованы *клинический анализ крови, а также определение уровней С-реактивного белка, АЛТ, лактатдегидрогеназы (ЛДГ)* для диагностики ССО у пациентов с гриппом. Тромбоцитопения, повышенные уровни С-реактивного белка, АЛТ и ЛДГ ассоциированы с повышенным риском развития ССО и летального исхода у больных ОРИ [1869, 1870]. Среди пациентов, имеющих низкие уровни тромбоцитов и высокие значения С-реактивного белка на фоне гриппа, достоверно выше частота развития ССО ОРИ, осложнений имеющейся сердечно-сосудистой патологии и летального исхода. У взрослых пациентов без хронических заболеваний в анамнезе, поступивших в стационар с гриппом pH1N1, повышение АЛТ и ЛДГ ассоциировано с увеличением риска летального исхода.

Еще в 2005 г. Marchesi S, et al. продемонстрировали при исследовании влияния ОРИ на функцию эндотелия у здоровых мужчин, что во время болезни гриппом в крови достоверно повышается уровень С-реактивного белка, ОХС, триглицеридов и молекул адгезии к эндотелию [1871]. Данные этого исследования свидетельствуют о том, что вирусная респираторная инфекция способна транзиторно изменять функцию эндотелия.

Пациентам, принимающим НПВС и/или иАПФ, и получающим высокие дозы ко-тримоксазола, рекомендовано *определение концентрации креатинина и калия в сыворотке крови*[167]. У данной группы пациентов повышен риск развития или нарастания гиперкалиемии и почечной недостаточности.

Инструментальная диагностика. *Рентгенологические методы* обследования органов грудной клетки применяются при подозрении на развитие очаговых и инфильтративных изменений легочной ткани, по показаниям проводится КТ органов грудной клетки и рентгенологическое исследование придаточных пазух носа.

Скрининговым методом для диагностики ССЗ остаётся ЭКГ [1872-1876]. При необходимости проводится суточное мониторирование ЭКГ. Для диагностики миокардита рекомендована МРТ [1864], которое позволяет обеспечить достаточную информативность и безопасность по сравнению с другими используемыми методами диагностики. Наиболее четкая визуализация инфекционно-воспалительных изменений достигается с помощью МРТ на фоне контрастирования гадолинием, способным накапливаться в участках с воспалительной инфильтрацией.

ЭхоКГ рекомендована для оценки состояния сердца (миокарда, перикарда и эндокарда) у пациентов больных гриппом H1N1, если новые клинические признаки кардиологической патологии сохраняются при улучшении симптоматики ОРИ [1877]. ЭхоКГ позволяет выявить участки гипо- и акинеза, снижение сократительной функции желудочков, дилатацию камер сердца, диастолическую дисфункцию. Другие методы инструментального обследования проводятся при наличии показаний.

9.3. Особенности медикаментозной терапии у пациентов с коморбидной патологией при острых респираторных инфекциях

Лечение ОРИ, особенно, у пациентов с ХНИЗ следует начинать как можно раньше от момента появления симптомов заболевания (целесообразно в пределах 48 ч при ОРИ вирусной этиологии и 8 ч

[167] Инфаркт миокарда. Клинические рекомендации. Москва-Санкт-Петербург-Ростов-на-Дону. 2014. 26 с.

с момента верификации внебольничной пневмонии)[168]. Отдают предпочтение этиотропным препаратам (например, при гриппе — озельтамивиру или другому, при бактериальной пневмонии — соответствующим антибактериальным препаратам). При наличии показаний назначают симптоматические средства (жаропонижающие, мукоактивные, бронхолитические), антибиотики, респираторную поддержку, другие методы и препараты. Терапия ОРИ зависит от возбудителя инфекции, тяжести ОРИ, выраженности симптомов и синдромов, сопутствующих заболеваний.

Во многих исследованиях было продемонстрировано значительное снижение числа осложнений при назначении противовирусной терапии на ранних сроках от начала ОРИ вирусной этиологии и антибактериальных препаратов при внебольничной пневмонии [1878-1881]. Известно, что максимальный эффект от противовирусной терапии ОРИ отмечается в случаях, когда лечение было начато не позднее 48 ч без ожидания лабораторной верификации диагноза. Однако при развитии осложнений, тяжелом и пролонгированном течении ОРИ нередко сохраняется активность вирусов, что обусловливает необходимость назначения противовирусной терапии и на более поздних сроках [1741, 1742, 1882].

Распространенной ошибкой при лечении пациентов с коморбидной патологией является неоправданное назначение антибактериальной терапии на ранних сроках ОРИ вирусной этиологии. Антибактериальные препараты существенно подавляют микробиом, способствуя угнетению иммунного ответа, возникновению нарушений пищеварения и дисэлектролитных изменений при развитии антибиотик-ассоциированной диареи [1883]. Назначение антибактериальной терапии абсолютно оправдано при ОРИ бактериальной этиологии (например, при пневмонии), развитии бактериальных осложнений при ОРИ вирусной этиологии, а также при высоком риске присоединения бактериальной микрофлоры при вирусной ОРИ.

При назначении антибактериальных препаратов может происходить массивный выброс в кровоток продуктов распада бактерий, среди которых наибольшее повреждающее действие на нижние дыхательные пути имеет пептидогликан, высвобождающийся при разрушении стенки пневмококка. Это вещество токсично для соединительной ткани и клеток печени, что помимо усиления интоксикационного синдрома может способствовать развитию гепатита. Следует предусматривать возможность развития такой реакции.

Лечение ХНИЗ при ОРИ может быть продолжено прежним при сохранении контроля над хроническими заболеванием/заболеваниями. Однако в тех случаях, когда ухудшается контроль ХНИЗ и контролируемые показатели выходят за пределы целевого уровня, требуется коррекция терапии в соответствии с КР по конкретной нозологии. Например, у больного ХОБЛ или БА требуется оценить критерии/признаки обострения и при подтверждении его наличия лечить пациента в соответствии со степенью тяжести обострения и КР. У пациентов с СД требуется контроль уровня гликемии, с ХБП — креатинина и рСКФ. Кроме того, следует учитывать возможные взаимодействия препаратов, применяемых для лечения коморбидных ХНИЗ и ОРИ, включая вероятность снижения или потенцирования эффектов, в том числе побочных.

9.3.1. Проблемы возможного взаимодействия препаратов и полипрагмазии

Подбор эффективной и безопасной лекарственной терапии ОРИ для пациентов с коморбидной патологией требует мультидисциплинарного подхода [1852].

Особенности коморбидного пациента обусловливают высокий риск ошибок в выборе лечебной тактики и, как следствие, снижение качества и результатов оказания медицинской помощи [1740-1742].

При выборе препаратов для лечения ОРИ у пациентов с коморбидной патологией необходимо учитывать возможность взаимодействия используемых ЛС, поскольку причиной развития осложнений нередко становятся неблагоприятные сочетания препаратов.

У коморбидных пациентов с сочетанной соматической и инфекционной патологией влияния полипрагмазии суммируются. В основе взаимодействия ЛП нередко лежит вовлечение при биотрансформации действующих веществ одной из систем ферментов печени — системы цитохромов Р450, что приводит к увеличению периода полувыведения и повышению концентрации ранее подобранных ЛС, например при назначении антибактериальной терапии кларитромицином [1884-1889].

Известен факт относительно частого применения при фебрильной температуре на фоне ОРИ парацетамола в качестве антипиретического препарата. Механизм гепатотоксического действия парацетамола хорошо изучен. Он связан с накоплением в организме метаболита парацетамола — N-ацетил-р-бензохинонимина, вызывающего некроз клеток печени и почечных канальцев. При приеме терапевтических доз препарата этот метаболит инактивируется за счет конъюгации с глутатионом, который вырабатывается во всех тканях организма, но наибольшее количество его синтезируется под действием глутатионсинтетазы печени. Очевидно,

[168] Внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации Минздрава России, 2021. https://spulmo.ru/upload/kr/Pneumonia_2021.pdf.

что в случаях печеночной недостаточности, следует ожидать недостаток выработки инактивирующих ферментов. Таким образом, применение парацетамола в сочетании с другими препаратами в одних ситуациях может привести к накоплению токсичных метаболитов, в других — к накоплению действующих веществ ЛП (статинов, амиодарона, варфарина) с усилением их основного эффекта и увеличением количества и степени выраженности нежелательных реакций [1885]. Выведению парацетамола может способствовать применение ацетилцистеина[169].

У пациентов, регулярно принимающих нестероидные или стероидные противовоспалительные средства, выраженность лихорадочной реакции и других проявлений синдрома интоксикации может быть значительно снижена вплоть до полного отсутствия.

У пациентов, принимающих ББ, блокаторы I_f-каналов и недигидропиридиновые АК, рекомендовано учитывать их способность вызывать снижение ЧСС [1890-1894]. У пациентов, получающих препараты с отрицательным хронотропным эффектом: ББ, недигидропиридиновые АК, сердечные гликозиды, антиаритмики III класса (амиодарон, соталол), следует учитывать их влияние на закономерную симптоматику. Ряд ЛП, входящих в рекомендации по терапии ИБС, закономерно снижают ЧСС. Поэтому у пациентов, принимающих ББ, АК с отрицательным хронотропным эффектом (верапамил, дилтиазем), сердечные гликозиды (дигоксин), антиаритмики III класса (амиодарон, соталол) в ответ на повышение температуры тела тахикардия будет выражена меньше.

При снижении температуры тела величина АД уменьшается относительно быстро, иногда до гипотонии, вплоть до коллаптоидного состояния, особенно после приёма активных жаропонижающих в сочетании с ЛС, обладающими быстрым гипотензивным или спазмолитическим действием. Этот феномен нужно учитывать при выборе тактики терапии гипертермии у больных АГ.

У пациентов с ОРИ, развивающимися на фоне ССЗ, а также при формировании ССО, следует учитывать, что кашель может быть закономерным нежелательным явлением при приёме ББ, антиаритмиков III класса, имеющих неселективное β-адреноблокирующее действие (амиодарон, соталол) и иАПФ, реже — БРА. ЛП могут быть как единственной причиной кашля, так и фактором, усиливающим имеющуюся респираторную симптоматику или проявлений СН с застоем по малому кругу кровообращения.

При ведении пациентов, получающих ББ или имеющих показания к их назначению по поводу ССЗ, при поражениях нижних дыхательных путей, особенно при наличии БА и ХОБЛ, следует учитывать их способность вызывать бронхоконстрикцию. Влияние различных ЛП данной группы на биомеханику дыхания отличается, что напрямую связано с их степенью кардиоселективности [1895-1897].

При ОРИ в ряде случаев, как закономерное проявление инфекционно-воспалительного процесса, могут отмечаться гепатомегалия, функциональные и морфологические изменения печени, нарастание выраженности печеночной недостаточности, обусловленной различными отмечавшимися ранее заболеваниями или состояниями. У пациентов может происходить суммирование нарушений, развивающихся за счет возможного исходного заболевания печени, ОРИ и нежелательных явлений от назначенных ЛП с потенциальным гепатотоксическим действием. В таких ситуациях статины, которые абсолютно показаны при наличии гиперхолестеринемии большинству пациентов с ССЗ, чаще проявляют побочные действия, могут становиться дополнительным ФР развития лекарственного гепатита. При решении вопроса о продолжении приёма статинов пациентам в период ОРИ следует учитывать степень пользы и риска, тщательно оценивать характер и выраженность ХНИЗ. В некоторых случаев приём статинов может быть приостановлен.

Инициация терапии статинами больным с ССЗ в период ОРИ *не рекомендуется* [1898-1900]. При этом известно, что статины у пациентов с острым ИМ снижают риск госпитализации по поводу пневмонии [1963], их длительный прием снижает риск обострений ХОБЛ и БА, в том числе связанных с госпитализацией и приемом системных ГКС (тяжелых обострений) [574, 1901-1903].

Не рекомендовано одновременное назначение макролидных антибиотиков и статинов [1904, 1905]. Макролидные антибиотики ингибируют метаболизм ингибиторов ГМК-СоА редуктазы, которые метаболизируются CYP3A4, увеличивая риск токсичности статинов.

В стадии реконвалесценции от ОРИ на фоне закономерной активации вагусного компонента вегетативной нервной системы ЧСС снижается, что наиболее выражено у пациентов с брадиаритмиями, получающих ББ, АК, антиаритмики III класса (амиодарон, соталол) и сердечные гликозиды [1890-1895, 1906, 1907]. В таких клинических ситуациях следует проводить дифференциальную диагностику функциональных изменений с впервые возникшими нарушениями ритма и проводимости, миокардитом.

Следует учитывать, что как поражения печени, так и поражения мышечной ткани могут быть индуцированы возбудителями ОРИ [1888, 1889].

При назначении множества ЛС необходимо проведение мониторинга показателей биохимиче-

[169] https://www.rlsnet.ru/drugs/paracetamol-920?ysclid=lofxinx1bk504980522.

ского анализа крови и коагулограммы с целью своевременного выявления и коррекции нежелательных реакций. Контроль требуется в первую очередь при назначении антибактериальной (при назначении макролидов или фторхинолонов), бронхолитической терапии (β_2-агонистов и антихолинергических ЛС), поскольку их применение ассоциировано с возрастанием риска удлинения интервала QT или ускорения атриовентрикулярного проведения и развитием связанных с этим жизнеугрожающих нарушений ритма сердца. Также при их применении отмечена возможность ухудшение контроля АГ и нарастания ишемии миокарда [1741, 1742, 1882].

При назначении цефалоспоринов может возрастать риск кровотечений, что требует клинического и лабораторного контроля, особенно у пациентов, получающих антиагреганты или антикоагулянты, а также злоупотребляющих алкоголем [1741, 1742, 1882].

Для большинства основных используемых для лечения гриппа и ОРИ ЛС отмечены хорошая переносимость и отсутствие какого-либо взаимодействия с другими ЛС, которые регулярно должны принимать пациенты с коморбидной соматической патологией. Серьезные нежелательные реакции, возникающие при взаимодействии препаратов для лечения ОРИ прямого противовирусного действия с препаратами других групп, известны только для некоторых из них, в частности для осельтамивира. Так, одновременный прием осельтамивира и соталола может приводить к удлинению интервала QT, что требует дополнительного контроля методом электрокардиографии и, по мере необходимости, своевременной коррекции нарушений ритма, поскольку заболевания, связанные с аритмогенными процессами в сердечной мышце, нередко составляют ядро соматической патологии у пожилых лиц и коморбидных пациентов [1908-1910]. Одновременное применение осельтамивира и антикоагулянтов (варфарина) повышает риск кровотечений, в связи с чем таким пациентам рекомендовано проводить дополнительный контроль показателя международного нормализованного отношения с соответствующей коррекцией дозы варфарина [1910].

9.4. Особенности диспансерного наблюдения пациентов с коморбидной патологией, перенесших острую респираторную инфекцию

Респираторные инфекции индуцируют или активируют системное воспаление, которое может приводить к негативным последствиям у больных ХНИЗ и в острый период респираторной инфекции, и после ее разрешения, включая фатальные события. Перенесенная ОРИ особенно ассоциированная с обострением/декомпенсаций ХНИЗ, ССО или тяжелого течения, влияет на качество дальнейшей жизни пациента, клинико-функциональные показатели и отдаленные исходы. Выраженность последствий после перенесенной ОРИ различна и зависит от характеристик пациента до респираторной инфекции, особенностей возбудителя, степени тяжести и терапии респираторной инфекции, а также влияния других факторов. Например, большинство научных работ свидетельствует, что зачастую после обострения пациенты с ХОБЛ не возвращаются к тому состоянию, которое было до обострения.

В одном из исследований (2023) авторы продемонстрировали, что именно вирус-ассоциированные обострения с бактериальной инфекцией или без нее при наблюдении в течение последующего года у пациентов с ХОБЛ ассоциированы с более выраженным прогрессированием обструкции периферических отделов дыхательных путей, снижением DLco, дистанции теста с 6-минутной ходьбой и более высоким риском последующих обострений [1774]. Кроме того, риск развития неблагоприятной комбинированной сердечно-сосудистой точки у больных ХОБЛ, перенесших обострение, остается повышенным в 2 раза в течение года [1771].

В крупном исследовании пациентов с БА, включавшем электронные базы данных 5 европейских стран (Нидерланды, Италия, Великобритания, Дания, Испания; для БА n=586 436, из них у 42 611 — тяжелая БА) оценивали смертность от всех причин после развития тяжелого обострения БА (большинство обострений БА, ассоциированы с ОРИ). Стандартизированные показатели смертности от всех причин у пациентов с тяжелой астмой были выше и варьировались от 11,3 до 14,8 на 1000 человеко-лет (при легкой и средней тяжести БА — от 5,2 до 9,5 на 1000 человеко-лет.). Показатели смертности оставались высокими в первый месяц после тяжелого обострения астмы, составив от 11,8 до 41,2 случая смерти на 1000 человек-лет (примерно в 2 раза выше, чем у пациентов без предшествующего тяжелого обострения), а при тяжелой астме — от 19,5 до 33,4 случая смерти на 1000 человек-лет, к концу года показатели постепенно снижались, но не в Испании. Со смертностью были связаны возраст, мужской пол, курение, предшествующие тяжелые обострения астмы и сопутствующие заболевания (рак, цереброваскулярная болезнь и СД). В течение года после тяжелого обострения БА умерло 0,8-3,2% больных и 1,1-5,5% больных тяжелой астмой. Количество смертей, обусловленных самой БА составило 0,2-4,1% [853]. В другой работе было показано, что обострения БА средней степени тяжести и тяжелые у пациентов, перенесших в течение года после обострения первый ИМ, ишемический инсульт или эпизод СН, обуславливают 1,5-3-кратное повышение риска

смерти в течение этого года по сравнению с пациентами с данными ССЗ, не имевшими обострений БА в течение года [1911].

У пациентов старших возрастных групп (от 65 лет) перенесенная ОРИ связана с риском летального исхода в течение года, с дебютом нарушений ритма сердца (включая ФП), развитием ИМ, МИ, СД и других прогностически неблагоприятных заболеваний [1743-1745].

Комплексные мультидисциплинарные подходы к ДН пациентов с коморбидными ХНИЗ после ОРИ, включающие тщательную профилактику новых респираторных инфекций, могут предотвратить неблагоприятные исходы, улучшить качество и прогноз жизни больного.

Таким образом, ***основные принципы ДН пациентов с коморбидными ХНИЗ, перенесших ОРИ:***

— *диагностика и лечение респираторных нарушений/симптомов* и синдромов, оставшихся после перенесенной ОРИ и не соответствующих предшествовавшему респираторной инфекции стабильному состоянию пациента, реабилитация и контроль ключевых параметров в динамике;

— *внеочередная оценка ключевых характеристик каждого прогностически значимого ХНИЗ* и по показаниям других ХНИЗ сразу после установления ДН после перенесенной ОРИ, их динамический контроль в сроки, соответствующие конкретной клинической ситуации и нозологии, коррекция медикаментозной и немедикаментозной терапии для достижения целевых значений контролируемых показателей ХНИЗ;

— *профилактика ФР ХНИЗ* и новых респираторных инфекций;

— *составление плана вакцинопрофилактики респираторных инфекций* и ее осуществление при наличии показаний, отсутствии противопоказаний;

— *оценка/скрининг ФР* новых острых и ХНИЗ.

ДН, соответствующее данным принципам, целесообразно осуществлять не менее года после перенесенной ОРИ. При этом каждый пункт из приведенного перечня одинаково важен и должен учитываться одновременно с другими пунктами.

В программы реабилитации целесообразно включать физические упражнения, природные факторы, психологическую поддержку.

На тяжесть респираторной инфекции, помимо характеристик самих коморбидных ХНИЗ, выраженности их контроля, возраста пациента, ***могут влиять следующие факторы:***

— характер и полноценность применения популяционных противоэпидемических мероприятий,

— доступность медицинской помощи и ЛП,

— загрязнения атмосферного воздуха на улице и в жилище,

— курение,

— злоупотребление алкоголем,

— профессионально-производственные факторы при отсутствии применения надежных общих и индивидуальных мер защиты,

— проживание пациента в стационаре длительного пребывания для ухода,

— соблюдение пациентами санитарно-гигиенических и противоэпидемических мер,

— приверженность пациентов терапии ХНИЗ, ОРИ, вакцинопрофилактике респираторных инфекций,

— психосоциальные факторы,

— недостаточная приверженность врачей к использованию на практике КР по ведению больных с различными нозологиями, профилактике респираторных инфекций.

9.5. Профилактика респираторных инфекций у пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями

Профилактика респираторных инфекций складывается из ряда мероприятий. Основным из них является вакцинация населения и отдельных групп риска. Роль вакцинации на популяционном уровне весьма высока. Например, по данным Центров по контролю и профилактике заболеваний США в течение сезона гриппа 2021-2022 гг. вакцинация против гриппа предотвратила в стране ~9 млн случаев заболевания гриппом, 100 000 госпитализаций и 5 000 смертей[170].

Известно, что отсутствие вакцинации против пневмококковой инфекции, даже при наличии вакцинации от гриппа у большинства лиц в популяции, повышает риск госпитализации по поводу БА или бронхита на 64%, ХОБЛ — на 23%, острого среднего отита — на 125%, пневмонии — на 38%, других респираторных инфекций — на 87% (5-летнее наблюдение, n=9170, возраст от 12 лет и старше 85, 93,7% привиты от гриппа) [1912].

Вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции, другая вакцинация у пациентов с коморбидными ХНИЗ осуществляются в соответствии с утвержденными правилами вакцинации взрослого населения и отдельных групп, с учетом вакцинного и аллергоанамнеза. Следует учитывать, что при наличии определенных показаний, особенно у пациентов с умеренным или тяжелым нарушением иммунитета, для профилактики некоторых респираторных инфекций возможно использованием специфических моноклональных антител, нейтрализующих возбудителя[171] [1913].

---

[170] Centers for Disease Control and Prevention. Disease burden of flu. https://www.nfid.org/infectious-diseases/influenza-flu/.

[171] Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции, версия 17.

В период распространения респираторных инфекций пациентам с коморбидными ХНИЗ, как и всему населению, настоятельно советуют следовать всем рекомендациям по профилактике респираторных инфекций для минимизации риска заражения, а при первых признаках респираторных инфекций — незамедлительно начать ранее обсужденную с лечащим врачом эмпирическую терапию и обратиться за медицинской помощью для оценки состояния и необходимости коррекции лечения. При этом пациенты должны придерживаться назначенной ранее регулярной терапии ХНИЗ, если нет показаний для ее изменения, например, обострения болезней органов дыхания, ХБП или декомпенсации СН, утраты контроля за ключевыми характеристиками заболеваний (уровнем АД, гликемии и др.). Лечение респираторных инфекций осуществляется в соответствии с КР по соответствующей нозологии для предупреждения тяжелого течения и развития осложнений. У каждого пациента должен быть письменный индивидуальный план лечения и немедикаментозной профилактики ХНИЗ и ОРИ.

При респираторной инфекции следует строго соблюдать правила инфекционного контроля, если необходимы процедуры, генерирующие аэрозоль: ингаляции, оксигенотерапия (в том числе через нос), индукция мокроты, ручная вентиляция, неинвазивная вентиляция и интубация, из-за риска распространения возбудителя респираторных инфекций среди других пациентов и среди медицинских работников. Помимо индивидуальной профилактики респираторных инфекций, необходима их профилактика на популяционном уровне, включая вакцинацию здоровых лиц, и другие санитарно-противоэпидемические меры.

Таким образом, основные принципы профилактики ОРИ у пациентов с коморбидными ХНИЗ включают:

— формирование санитарно-гигиенических и противоэпидемических навыков у пациентов и их родственников;

— вакцинопрофилактику респираторных инфекций;

— соблюдение регулярной терапии ХНИЗ, соответствующей КР и обеспечивающей оптимальный контроль заболеваний;

— наличие письменного плана действий у пациента, содержащего меры профилактики респираторных инфекций, регулярную и дополнительную терапию ХНИЗ, действия при появлении симптомов ОРИ, ухудшении течения ХНИЗ.

Исходы ОРИ при коморбидных ХНИЗ зависят от тяжести и уровня контроля каждого ХНИЗ, выраженности нарушений иммунитета, наличия вакцинации от респираторных инфекций, способности организма вырабатывать антитела в ответ на введение вакцин. Кроме того, исходы ОРИ связаны с характеристиками и инфицирующей дозой возбудителя, своевременностью начала этиотропной терапии, наличием дополнительных факторов. При хорошем контроле ХНИЗ с достижением целевых значений контролируемых показателей, сформированном иммунитете против респираторных инфекций, своевременном начале этиотропной терапии, как правило, ОРИ имеет легкое течение или средней степени тяжести.

В то же время нужно учитывать, что развитие осложнений при гриппе следует ожидать уже с первых суток от момента появления первых симптомов ОРИ. На этом этапе основное значение имеет прямое действие вируса на ткани. Возможно возникновение тяжелых, острых состояний: острого респираторного дистресс-синдрома с отеком легких и легочными кровотечениями, поражений центральной нервной системы. С третьих суток ожидаются более поздние осложнения, связанные в большинстве случаев с активизацией или присоединением бактериальной флоры. К поздним осложнениям относят: пневмонию, отиты, синуситы, миокардит, гломерулонефрит, менингиты, менингоэнцефалиты, гепатит, рабдомиолиз, сепсис.

Осложнения ОРИ чаще встречаются при одновременном инфицировании двумя возбудителями, например вирусом гриппа и COVID-19. Развитие гепатитов и рабдомиолиза на этой стадии может быть обусловлено как действием возбудителей ОРИ, так и проводимой лекарственной терапией [1742, 1754, 1882]. К ранним осложнениям (до 2 сут. от начала заболевания) относят: пневмонию, респираторный дистресс-синдром, менингиты, менингоэнцефалиты, инфекционно-токсический шок, легочное кровотечение [1742, 1752, 1882]. Другими неблагоприятными исходами является обострение на фоне ОРИ хронической соматической патологии, в первую очередь бронхолегочной и сердечно-сосудистой [1749, 1750, 1863]. Именно среди этих пациентов наиболее высока смертность от СН, ИМ, ОНМК, нарушений сердечного ритма во время и после ОРИ, включая пневмонии и грипп [1750].

Литература/References

1. Feinstein AR. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. Journal Chronic Diseases. 1970;23(7):455-68. doi:10.1016/0021-9681(70)90054-8.
2. Vertkin AL. Comorbid patient. A guide for practitioners. Moscow: Eksmo, 2015. 151 p. (In Russ.) Верткин А. Л. Коморбидный пациент. Руководство для практических врачей. М.: Эксмо, 2015. 151 с. ISBN: 978-5-699-83378-8.
3. Oganov RG, Denisov IN, Simanenkov VI, et al. Comorbidities in practice. Clinical guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(6):5-56. (In Russ.) Оганов Р. Г., Денисов И. Н., Симаненков В. И. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(6):7-54. doi:10.15829/1728-8800-2017-6-5-56.
4. Oganov RG, Simanenkov VI, Bakulin IG, et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(1):5-66. (In Russ.) Оганов Р. Г., Симаненков В. И., Бакулин И. Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):5-66. doi:10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
5. Primary health care, public health and health organization. Handbook of concepts and terms. Comp. Kalinina AM, Savchenko DO, Voshev DV, et al. M.: ROPNIZ, LLC "Silicea-Polygraph", 2023. p. 76. (In Russ.) Первичная медико-санитарная помощь, общественное здоровье и организация здравоохранения. Справочник понятий и терминов. Сост. Калинина А. М., Савченко Д. О., Вошев Д. В. и др. М.: РОПНИЗ, ООО "Силицея-Полиграф", 2023. с. 76. ISBN: 978-5-6050061-1-4. doi:10.15829/ROPNIZ-k1-2023. EDN EDXLEM. https://gnicpm.ru/wp-content/uploads/2020/01/spr_pmsp_oz_org.pdf
6. Oganov RG. Vascular comorbidity: general approaches to prevention and treatment. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2015;11(1):4-7. (In Russ.) Оганов Р. Г. Сосудистая коморбидность: общие подходы к профилактике и лечению. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015;11(1):4-7.
7. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. Lancet. 2012;380(9836):37-43. doi:10.1016/S0140-6736(12)60240-2.
8. Moffat K, Mercer SW. Challenges of managing people with multimorbidity in today's healthcare systems. BMC Fam Pract. 2015;16:129. doi:10.1186/s12875-015-0344-4.
9. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. 2016;388(10053):1459-544. doi:10.1016/S0140-6736(16)31012-1.
10. Zhang X, Padhi A, Wei T, et al. Community prevalence and dyad disease pattern of multimorbidity in China and India: a systematic review. BMJ Glob Health. 2022;7(9):e008880. doi:10.1136/bmjgh-2022-008880.
11. Makovski TT, Schmitz S, Zeegers MP, et al. Multimorbidity and quality of life: systematic literature review and meta-analysis. Ageing Res Rev. 2019;53:100903. doi:10.1016/j.arr.2019.04.005.
12. Nunes BP, Flores TR, Mielke GI, et al. Multimorbidity and mortality in older adults: a systematic review and meta-analysis. Arch Gerontol Geriatr. 2016;67:130-8. doi:10.1016/j.archger.2016.07.008.
13. Cassell A, Edwards D, Harshfield A, et al. The epidemiology of multimorbidity in primary care: a retrospective cohort study Br J Gen Pract. 2018;68(669):e245-e251. doi:10.3399/bjgp18X695465.
14. Tong B, Stevenson C. 2007. Comorbidity of cardiovascular disease, diabetes and chronic kidney disease in Australia. Cardiovascular Disease Series no. 28. Cat. no. CVD 37.Canberra: AIHW. ISBN: 978 1 74024 705 4.
15. Andreev EM, Kvasha EA, Kharkova TL. Life expectancy in Russia: recovery growth. Demoscope Weekly. 2014;(621-622):1-22. (In Russ.) Андреев Е. М, Кваша Е. А., Харькова Т. Л. Продолжительность жизни в России: восстановительный рост. Демоскоп Weekly. 2014;(621-622):1-22. EDN VSKRCL.
16. Shalnova SA, Oganov RG, Deev AD, et al. Comorbidities of ischemic heart disease with other non-communicable diseases in adult population: age and risk factors association. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2015;14(4):44-51. (In Russ.) Шальнова С. А., Оганов Р. Г., Деев А. Д. и др. Сочетания ишемической болезни сердца с другими неинфекционными заболеваниями в популяции взрослого населения: ассоциации с возрастом и факторами риска. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015;14(4):44-51. doi:10.15829/1728-8800-2015-4-44-51
17. Nguyen H, Manolova G, Daskalopoulou C, et al. Prevalence of multimorbidity in community settings: a systematic review and meta-analysis of observational studies. J Comorb. 2019;9. doi:10.1177/2235042x19870934.
18. Chowdhury SR, Chandra Das D, Sunna TC, et al. Global and regional prevalence of multimorbidity in the adult population in community settings: a systematic review and meta-analysis. EClinicalMedicine. 2023;57:101860. doi:10.1016/j.eclinm.2023.101860.
19. Larsen FB, Pedersen MH, Friis K, et al. A latent class analysis of multimorbidity and the relationship to socio-demographic factors and health-related quality of life. A national population-based study of 162,283 Danish adults. PLoS One. 2017;12(1). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0169426.
20. Pati S, Swain S, Knottnerus JA, et al. Magnitude and determinants of multimorbidity and health care utilization among patients attending public versus private primary care: a cross-sectional study from Odisha, India. Int J Equity Health. 2020;19(1):57. doi:10.1186/s12939-020-01170-y.
21. Garin N, Koyanagi A, Chatterji S, et al. Global multimorbidity patterns: a cross-sectional, population-based, multi-country study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2016;71(2):205-14. doi:10.1093/gerona/glv128.
22. van Oostrom SH, Picavet HS, de Bruin SR, et al. Multimorbidity of chronic diseases and health care utilization in general practice. BMC Fam Pract. 2014;15:61. doi:10.1186/1471-2296-15-61.
23. Wallace E, Salisbury C, Guthrie B, et al. Managing patients with multimorbidity in primary care. BMJ. 2015;350:h176. doi:10.1136/BMJ.H176.
24. Martsevich SYu, Kutishenko NP, Lukina YuV, et al. Observational studies and registers. Their quality and role in modern evidence-based medicine. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(2):2786. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Лукина Ю. В. и др. Наблюдательные исследования и регистры. Их качество и роль в современной доказательной

медицине. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(2):2786. doi:10.15829/1728-8800-2021-2786.
25. Sullivan TR, Yelland LN, Lee KJ, et al. Treatment of missing data in follow-up studies of randomised controlled studies: A systematic review of the literature. Clin Trials. 2017;14(4):387-95. doi:10.1177/1740774517703319.
26. Austin PC, White IR, Lee DS. Missing data on clinical research: A tutorial on multiple imputation. Can J Cardiol. 2021;37(9):1322-31. doi:10.1016/j.cjca.2020.11.010.
27. Singhal R, Rana R. Intricacy of missing data in clinical trials: Deterrence and management. Int J Appl Basic Med Res. 2014; 4(Suppl 1):S2-S5. doi:10.4103/2229-516X.140706.
28. Schambroth C. Management of acute coronary syndrome in South Africa: insights from the ACCESS registry. Cardiovasc J Afr. 2012;23(7):365-70. doi:10.5830/CVJA-2012-017.
29. Boulton C, Wilkinson JM. Use of public datasets in the examination of multimorbidity: Opportunities and challenges. Mech Ageing Dev. 2020;190:111310. doi:10.1016/j.mad.2020.111310.
30. Kabir A, Tran A, Ansari S, et al. Impact of multimorbidity and complex multimorbidity on mortality among older Australians aged 45 years and over: a large population-based record linkage study. BMJ Open 2022;12:e060001. doi:10.1136/bmjopen-2021-060001.
31. Peng S, Zhao M, Wan J, et al. The efficacy of trimetazidine on stable angina pectoris: a meta-analysis of randomized clinical trials. Int J Cardiol. 2014;177(3):780-5. doi:10.1016/j.ijcard.2014.10.149.
32. Willadsen TG, Siersma V, Nicolaisdóttir DR. Multimorbidity and mortality. A 15-year longitudinal registry-based nationwide Danish population study. J Comorb. 2018;8(1): 2235042X18804063. doi:10.1177/2235042X18804063.
33. Yildiz B, Schuring M, Knoef MG, et al. Chronic diseases and multimorbidity among unemployed and employed persons in the Netherlands: a register-based cross-sectional study. BMJ Open 2020;10:e035037. doi:10.1136/ bmjopen-2019-035037.
34. Boytsov SA, Luk'yanov MM, Yakushin SS, et al. Cardiovascular diseases registry (RECVAZA): diagnostics, concomitant cardiovascular pathology, comorbidities and treatment in the real outpatient-polyclinic practice. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(6):44-50. (In Russ.) Бойцов С. А., Лукьянов М. М., Якушин С. С. и др. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):44-50. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-3-8.
35. Chang SS, Dong JZ, Ma CS, et al. Current Status and Time Trends of Oral Anticoagulation Use Among Chinese Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: The Chinese Atrial Fibrillation Registry Study. Stroke. 2016;47(7):1803-10. doi:10.1161/STROKEAHA.116.012988.
36. Loukianov MM, Andreenko EYu, Martsevich SYu, et al. Patients with Atrial Fibrillation in Clinical Practice: Comorbidity, Drug Treatment and Outcomes (Data from RECVASA Registries). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2020;16(6):888-98. (In Russ.) Лукьянов М. М., Андреенко Е. Ю., Марцевич С. Ю. и др. Больные с фибрилляцией предсердий в клинической практике: коморбидность, медикаментозное лечение и исходы (данные регистров РЕКВАЗА). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2020;16(6):888-98. doi:10.20996/1819-6446-2020-12-01.
37. Guo Y, Wang Y, Li X, et al. Optimal Thromboprophylaxis in Elderly Chinese Patients with Atrial Fibrillation (ChiOTEAF) registry: protocol for a prospective, observational nationwide cohort study. BMJ Open 2018;8:e020191. doi:10.1136/bmjopen-2017-020191.
38. Mannucci PM, Nobili A. Multimorbidity and polypharmacy in the elderly: lessons from REPOSI. Intern Emerg Med. 2014;9(7):723-34. doi:10.1007/s11739-014-1124-1.
39. Pasina L, Ottolini BB, Cortesi L, et al. Need for Deprescribing in Hospital Elderly Patients Discharged with a Limited Life Expectancy: The REPOSI Study. Med Princ Pract. 2019;28(6):501-8. doi:10.1159/000499692.
40. Boytsov SA, Lukyanov MM, Yakushin SS, et al. The outpatient based registry RECVASA: prospective follow-up data, risk evluation and outcomes in cardiovascular patients. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2015;14(1):53-62. (In Russ.) Бойцов С. А., Лукьянов М. М., Якушин С. С. и др. Амбулаторно-поликлинический регистр РЕКВАЗА: данные проспективного наблюдения, оценка риска и исходы у больных с кардиоваскулярными заболеваниями. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015;14(1):53-62. doi:10.15829/1728-8800-2015-1-53-62.
41. Bagai A, Ali FM, Gregson J, et al. Multimorbidity, functional impairment, and mortality in older patients stable after prior acute myocardial infarction: Insights from the TIGRIS registry. Clin Cardiol. 2022; 45(12):1277-86. doi:10.1002/clc.23915.
42. Pereverzeva KG, Lukyanov MM, Andreenko EYu, et al. Outpatient register of patients who have suffered a myocardial infarction (REGATA): prospective follow-up data and outcomes. Kardiologiia. 2022;62(2):12-9. (In Russ.) Переверзева К. Г., Лукьянов М. М., Андреенко Е. Ю. с соавт. 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.
43. Gudnadottir GS, Gudnason T, Wilgelmson K, Ravn-Fisher AR. Multimorbidity and Readmissions in Older People with Acute Coronary Syndromes Cardiology. 2022;147(2):121-32. doi:10.1159/000522016.
44. Vanbeselaere V, Truyers C, Elli S, et al. Association between atrial fibrillation, anticoagulation, risk of cerebrovascular events and multimorbidity in general practice: a registry-based study. BMC Cardiovasc Disord. 2016;16:61. doi:10.1186/s12872-016-0235-1.
45. Guo X, Li M, Du X, et al. Multimorbidity, polypharmacy and inappropriate prescribing in elderly patients with atrial fibrillation: A report from the China Atrial Fibrillation Registry Study. Front Cardiovasc Med. 2022;9:988799. doi:10.3389/fcvm.2022.988799.
46. Takeuchi S, Kohno T, Goda A, et al.; West Tokyo Heart Failure Registry Investigators. Multimorbidity, guideline-directed medical therapies, and associated outcomes among hospitalized heart failure patients. ESC Heart Fail. 2022;9(4):2500-10. doi:10.1002/ehf2.13954.
47. Tromp J, Tay WT, Ouwerkerk W, et al.; ASIAN-HF authors. Multimorbidity in patients with heart failure from 11 Asian regions: A prospective cohort study using the ASIAN-HF registry. PLoS Med. 2018;15(3):e1002541. doi:10.1371/journal.pmed.1002541. Erratum in: PLoS Med. 2018;15(5):e1002583.
48. Drapkina OM, Boytsov SA, Omelyanovskiy VV, et al. Socio-economic impact of heart failure in Russia. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(6):4490. (In Russ.) Драпкина О. М., Бойцов С. А., Омельяновский В. В. и др. Социально-экономический ущерб, обусловленный хронической сердечной недостаточностью, в Российской Федерации.

Российский кардиологический журнал. 2021;26(6):4490. doi:10.15829/1560-4071-2021-4490.
49. Drapkina OM, Kontsevaya AV, Mukaneeva DK, et al. Forecast of the socioeconomic burden of COPD in the Russian Federation in 2022. PULMONOLOGIYA. 2022;32(4):507-16. (In Russ.) Драпкина О. М., Концевая А. В., Муканеева Д. К. и др. Прогноз социально-экономического бремени хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации в 2022 году. Пульмонология. 2022;32(4):507-16. doi:10.18093/0869-0189-2022-32-4-507-516.
50. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987;40(5):373-83. doi:10.1016/0021-9681(87)90171-8.
51. Charlson ME, Carrozzino D, Guidi J, Patierno C. Charlson Comorbidity Index: A Critical Review of Clinimetric Properties. Psychother Psychosom. 2022;91(1):8-35. doi:10.1159/000521288.
52. Holman CDJ, Preen DB, Baynham NJ, et al. A multipurpose comorbidity scoring system performed better than the Charlson index. J Clin Epidemiol. 2005;58(10):1006-14. doi:10.1016/j.jclinepi.2005.01.020.
53. Harris M, Taylor G, Jackson D. Clinical evidence made easy. Banbury 2014, с. 212. ISBN: 1907904204, 9781907904202.
54. Kostis JB, Dobrzynski JM. Limitations of Randomized Clinical Trials. Am J Cardiol. 2020;129:109-15. doi:10.1016/j.amjcard.2020.05.011.
55. Van Spall HG, Toren A, Kiss A, Fowler RA. Eligibility criteria of randomized controlled trials published in high-impact general medical journals: a systematic sampling review. JAMA. 2007;297(11):1233-40. doi:10.1001/jama.297.11.1233.
56. Huntley AL, Johnson R, Purdy S, et al. Measures of multimorbidity and morbidity burden for use in primary care and community settings: a systematic review and guide. Ann Fam Med. 2012;10(2):134-41. doi:10.1370/afm.
57. Watson JM, Torgerson DJ. Increasing recruitment to randomised trials: a review of randomised controlled trials. BMC Med Res Methodol. 2006;6:34. doi:10.1186/1471-2288-6-34.
58. He J, Morales DR, Guthrie B. Exclusion rates in randomized controlled trials of treatments for physical conditions: a systematic review. Trials. 2020;21(1):228. doi:10.1186/s13063-020-4139-0.
59. Pitkala K, Strandberg T. Clinical trials in older people. Age and Ageing. 2022;51:1-9 doi:10.1093/ageing/afab282.
60. Hanlon P, Hannigan L, Rodriguez-Perez J, et al. Representation of people with comorbidity and multimorbidity in clinical trials of novel drug therapies: an individual-level participant data analysis. BMC Med. 2019;17(1):201. doi:10.1186/s12916-019-1427-1.
61. Saunders C, Byrne CD, Guthrie B, et al.; Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. External validity of randomized controlled trials of glycaemic control and vascular disease: how representative are participants? Diabet Med. 2013;30(3):300-8. doi:10.1111/dme.12047.
62. Leinonen A, Koponen M, Hartikainen S. Systematic Review: Representativeness of Participants in RCTs of Acetylcholinesterase Inhibitors. PLoS One. 2015;10(5):e0124500. doi:10.1371/journal.pone.0124500.
63. Khan MS, Samman Tahhan A, Vaduganathan M, et al. Trends in prevalence of comorbidities in heart failure clinical trials. Eur J Heart Fail. 2020;22(6):1032-42. doi:10.1002/ejhf.1818.
64. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, и et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(10):883-91.
65. Martsevich SYu, Navasardian AR, Zakharova NA, Lukianov MM. New oral anticoagulants: is that plausible to implement the data from international trials to russian population? Cardiovascular Therapy and Prevention. 2015;14(5):48-52. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Навасардян А. Р., Захарова Н. А., Лукьянов М. М. Новые оральные антикоагулянты: можно ли результаты международных контролируемых исследований с этими препаратами переносить на российских больных? Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2015;14(5):48-52. https://cardiovascular.elpub.ru/jour/article/view/165.
66. Camm AJ, Amarenco P, Hess S, et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. Eur. Heart J. 2016;37:1145-53. doi:10.1093/eurheartj/ehv466.
67. Mehra MR, Vaduganathan M, Fu M, et al. A comprehensive analysis of the effects of rivaroxaban on stroke or transient ischaemic attack in patients with heart failure, coronary artery disease, and sinus rhythm: the COMMANDER HF trial. Eur Heart J. 2019;40(44):3593-602. doi:10.1093/eurheartj/ehz427.
68. Afshar S, Roderick PJ, Kowal P, et al. Global Patterns of Multimorbidity: A Comparison of 28 Countries Using the World Health Surveys. Pub. online 2017:381-402. doi:10.1007/978-3-319-43688-3_21.
69. Abebe F, Schneider M, Asrat B, Ambaw F. Multimorbidity of chronic non-communicable diseases in low- and middle-income countries: A scoping review. J Comorb. 2020;10:2235042X2096191. doi:10.1177/2235042X20961919.
70. Palladino R, Lee JT, Ashworth M, et al. Associations between multimorbidity, healthcare utilisation and health status: evidence from 16 European countries. Age Ageing. 2016;45(3):431-5. doi:10.1093/AGEING/AFW044.
71. Kadam UT, Uttley J, Jones PW, Iqbal Z. Chronic disease multimorbidity transitions across healthcare interfaces and associated costs: a clinical-linkage database study. BMJ Open. 2013;3(7). doi:10.1136/BMJOPEN-2013-003109.
72. McPhail SM. Multimorbidity in chronic disease: impact on health care resources and costs. Risk Manag Healthc Policy. 2016;9:143-56. doi:10.2147/RMHP.S97248.
73. Charlson M, Wells MT, Ullman R, King F, Shmukler C. The Charlson comorbidity index can be used prospectively to identify patients who will incur high future costs. PLoS One. 2014;9(12). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0112479.
74. Cortaredona S, Ventelou B. The extra cost of comorbidity: multiple illnesses and the economic burden of non-communicable diseases. BMC Med. 2017;15(1). doi:10.1186/S12916-017-0978-2.
75. Blakely T, Kvizhinadze G, Atkinson J, et al. Health system costs for individual and comorbid noncommunicable diseases: An analysis of publicly funded health events from New Zealand. PLoS Med. 2019;16(1). doi:10.1371/JOURNAL.PMED.1002716.
76. Tran PB, Kazibwe J, Nikolaidis GF et al. Costs of multimorbidity: a systematic review and meta-analyses. BMC Med. 2022;20(1). doi:10.1186/S12916-022-02427-9.
77. Cabral GG, Dantas de Souza AC, Barbosa IR, et al. Multimorbidity and Its Impact on Workers: A Review of Longitudinal Studies. Saf Health Work. 2019;10(4):393-9. doi:10.1016/J.SHAW.2019.08.004.
78. Troelstra SA, Straker LM, Harris M, et al. Multimorbidity is common among young workers and related to increased work absenteeism and presenteeism: Results from the population-based raine study cohort. Scand J Work Environ Health. 2020;46(2):218-27. doi:10.5271/sjweh.3858.

79. Smith SM, Wallace E, O'Dowd T, Fortin M. Interventions for improving outcomes in patients with multimorbidity in primary care and community settings. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2021;2021(1). doi:10.1002/14651858.CD006560.pub4.
80. Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM. Organizational aspects of outpatient management of comorbid patients. M.: Vidox, 2020, 144 p. (In Russ.) Драпкина О. М., Концевая А. В., Калинина А. М. Организационные аспекты амбулаторного ведения коморбидных пациентов. М.: Видокс, 2020, 144 с. ISBN: 978-5-6042718-2-7
81. Znachkova EA, Grishina NK, Serdyukovsky SM, et al. Providing medical care to people over the age of 60 with multiple chronic diseases in Moscow. Problems of social hygiene, health care and the history of medicine. 2017;25(3):163-7. (In Russ.) Значкова Е. А., Гришина Н. К., Сердюковский С. М. и др. Оказание медицинской помощи людям старше 60 лет с множественными хроническими заболеваниями в Москве. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2017;25(3):163-7. doi:10.18821/0869-866X-2017-25-3-163-167.
82. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. International register "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors" (AKTIV SARS-CoV-2): analysis of predictors of short-term adverse outcomes in COVID-19. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(4):4470. (In Russ.) Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г. и др. Международный регистр "Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациенТов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2" (АКТИВ SARS-CoV-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):4470. doi:10.15829/1560-4071-2021-4470.
83. Sutton RT, Pincock D, Baumgart DC, et al. An overview of clinical decision support systems: benefits, risks, and strategies for success. NPJ Digit Med. 2020;3:17. doi:10.1038/s41746-020-0221-y.
84. Gusev AV, Zarubina TV. Support for medical decision-making in medical information systems of a medical organization. Doctor and information technology. 2017;(2):60-72. (In Russ.) Гусев А. В., Зарубина Т. В. Поддержка принятия врачебных решений в медицинских информационных системах медицинской организации. Врач и информационные технологии. 2017;(2):60-72. EDN YSZMEL.
85. Bates DW, Cohen M, Leape LL, et al. Reducing the frequency of errors in medicine using information technology. J Am Med Inform Assoc. 2001;8(4):299-308. doi:10.1136/jamia.2001.0080299.
86. Bates DW, Kuperman GJ, Wang S, et al. Ten commandments for effective clinical decision support: making the practice of evidence-based medicine a reality. J Am Med Inform Assoc. 2003;10(6):523-30. doi:10.1197/jamia.M1370.
87. Gusev AV, Dobridnyuk SL. Artificial intelligence in medicine and healthcare. The Information Society. 2017;(4-5):78-93. (In Russ.) Гусев А. В., Добриднюк С. Л. Искусственный интеллект в медицине и здравоохранении. Информационное общество. 2017;(4-5):78-93. http://infosoc.iis.ru/article/view/211.
88. Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva (Switzerland): World Health Organization (WHO); 2003. 198p. ISBN: 92 4 154599 2.
89. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. Eur Heart J. 2013;34(38):2940-8. doi:10.1093/eurheartj/eht295.
90. De Bacquer D, Astin F, Kotseva K, et al. Poor adherence to lifestyle recommendations in patients with coronary heart disease: results from the EUROASPIRE surveys. Eur J Prev Cardiol. 2022;29(2):383-95. doi:10.1093/eurjpc/zwab115.
91. Pedretti RFE, Hansen D, Ambrosetti M, et al. How to optimize the adherence to a guideline-directed medical therapy in the secondary prevention of cardiovascular diseases: a clinical consensus statement from the European Association of Preventive Cardiology. Eur J Prev Cardiol. 2023;30(2):149-66. doi:10.1093/eurjpc/zwac204.
92. Maffoni M, Traversoni S, Costa E, et al. Medication adherence in the older adults with chronic multimorbidity: a systematic review of qualitative studies on patient's experience. Eur Geriatr Med. 2020;11(3):369-81. doi:10.1007/s41999-020-00313-2.
93. Midão L, Giardini A, Menditto E, et al. Polypharmacy prevalence among older adults based on the survey of health, ageing and retirement in Europe. Arch Gerontol Geriatr. 2018;78:213-20. doi:10.1016/j.archger.2018.06.018.
94. Lukina YuV, Kutishenko NP, Martsevich SYu, et al. Methodological recommendations. Adherence to drug therapy in patients with chronic non-communicable diseases. Addressing the problem in a number of clinical situations. Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health. 2020;23(32):4260. (In Russ.) Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Марцевич С. Ю., Шепель Р. Н., Драпкина О. М. Методические рекомендации: "Приверженность к лекарственной терапии у больных хроническими неинфекционными заболеваниями. Решение проблемы в ряде клинических ситуаций". Профилактическая медицина. 2020;23(32):4260. doi:10.17116/profmed20202303242.
95. Gast A, Mathes T. Medication adherence influencing factors-an (updated) overview of systematic reviews. Syst Rev. 2019;8(1):112. doi:10.1186/s13643-019-1014-8.
96. Burgess E, Hassmén P, Pumpa KL. Determinants of adherence to lifestyle intervention in adults with obesity: a systematic review. Clin Obes. 2017;7:123-35. doi:10.1111/cob.12183.
97. Bhattarai B, Walpola R, Mey A, et al. Barriers and strategies for improving medication adherence among people living with COPD: a systematic review. Respir Care. 2020;65:1738-50. doi:10.4187/respcare.07355.
98. Cooke CE, Xing S, Gale SE, et al. Initial non-adherence to antihypertensive medications in the United States: a systematic literature review. J Hum Hyperten. 2022;36:3-13. doi:10.1038/s41371-021-00549-w.
99. Doherty AS, Boland F, Moriarty F, et al. Adverse drug reactions and associated patient characteristics in older community-dwelling adults: a 6-year prospective cohort study. Br J Gen Pract. 2023;73(728): e211-e219. doi:10.3399/BJGP.2022.0181.
100. Lukina YuV, Dmitrieva NA, Kutishenko NP, et al. The relationship and interinfluence of aspects of therapy safety and compliance in patients with cardiovascular diseases (by the data from outpatient registry "PROFILE"). Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(5):72-8. (In Russ.) Лукина Ю. В., Дмитриева Н. А., Кутишенко Н. П. и др. Взаимосвязь и взаимовлияние аспектов безопасности лекарственного лечения и приверженности терапии у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (по данным амбулаторного регистра "ПРОФИЛЬ"). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(5):72-8. doi:10.15829/1728-8800-2018-5-72-78
101. Schulz M, Krueger K, Schuessel K, et al. Medication adherence and persistence according to different

antihypertensive drug classes: A retrospective cohort study of 255,500 patients. Int J Cardiol. 2016;220:668-76. doi:10.1016/j.ijcard.2016.06.263.
102. de Vries ST, Keers JC, Visser R et al. Medication beliefs, treatment complexity, and non-adherence to different drug classes in patients with type 2 diabetes. J Psychosom Res. 2014;76(2):134-8. doi:10.1016/j.jpsychores.2013.11.003.
103. Viana M, Laszczynska O, Mendes S, et al. Medication adherence to specific drug classes in chronic heart failure. J Manag Care Spec Pharm. 2014;20(10):1018-26. doi:10.18553/jmcp.2014.20.10.1018.
104. Assiri GA, Shebl NA, Mahmoud MA, et al. What is the epidemiology of medication errors, error-related adverse events and risk factors for errors in adults managed in community care contexts? A systematic review of the international literature. BMJ Open. 2018;8(5):e019101. doi:10.1136/bmjopen-2017-019101. Erratum in: BMJ Open. 2019;9(5):e019101corr1.
105. Nguyen HT, Nguyen TD, van den Heuvel ER, et al. Medication Errors in Vietnamese Hospitals: Prevalence, Potential Outcome and Associated Factors. PLoS One. 2015;10(9):e0138284. doi:10.1371/journal.pone.0138284.
106. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to Medication. N Engl J Med. 2005;353:487-97. doi:10.1056/NEJMra050100.
107. 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.
108. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J. 2020;41(2):255-323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486. Erratum in: Eur Heart J. 2020;41(45):4317.
109. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey G. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. BMC Geriatrics. 2017;17(1):230. doi:10.1186/s12877-017-0621-2.
110. Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
111. Delara M, Murray L, Jafari B, et.al. Prevalence and factors associated with polypharmacy: a systematic review and meta-analysis. BMC Geriatr. 2022;22(1):601. doi:10.1186/s12877-022-03279-x.
112. Van der Heyden J, Berete F, Renard F, et al. Assessing polypharmacy in the older population: comparison of a self-reported and prescription based method. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2021;30:1716-26.
113. Ye L, YangHuang J, Franse CB, et al. Factors associated with polypharmacy and the high risk of medication-related problems among older community-dwelling adults in European countries: a longitudinal study. BMC Geriatrics. 2022;22:841. doi:10.1186/s12877-022-03536-z.
114. Halli-Tierney AD, Scarbrough C, Carroll D. Polypharmacy: Evaluating Risks and Deprescribing. Am Fam Physician. 2019;100(1):32-8.
115. Brilleman SL, Salisbury C. Comparing measures of multimorbidity to predict outcomes in primary care: a cross sectional study. Family Practice. 2013;30:172-8. doi:10.1093/fampra/cms060.
116. Ulley J, Harrop D, Ali A et al. Deprescribing interventions and their impact on medication adherence in community-dwelling older adults with polypharmacy: a systematic review. BMC Geriatrics. 2019;19:15. doi:10.1186/s12877-019-1031-4.
117. Gomes D, Ana Isabel Placido AI, Mó R, et al. Daily medication management and adherence in the polymedicated elderly: a cross-sectional study in Portugal. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2020;17:200. doi:10.3390/ijerph17010200.
118. Liu J, Yu Y, Yan S, et al. Risk factors for self-reported medication adherence in community-dwelling older patients with multimorbidity and polypharmacy: a multicenter cross-sectional study. BMC Geriatrics. 2023;23:75. doi:10.1186/s12877-023-03768-7.
119. González-Bueno J, Sevilla-Sánchez D, Puigoriol-Juvanteny E. Factors associated with medication non-adherence among patients with multimorbidity and polypharmacy admitted to an intermediate care center. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2021;18:9606. doi:10.3390/ijerph18189606.
120. Franchi C, Ludergnani M, Merlino L, et al. Multiple medication adherence and related outcomes in community-dwelling older people on chronic polypharmacy: a retrospective cohort study on administrative claims data. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2022;19:5692. doi:10.3390/ijerph19095692.
121. Saadat Z, Nikdoust F, Aerab-Sheibani H, at al. Adherence to antihypertensives in patients with comorbid condition. Nephrourol Mon. 2015;7(4):e29863. doi:10.5812/numonthly.29863.
122. Leelakanok N, Holcombe AL, Lund BC, et al. Association between polypharmacy and death: a systematic review and metaanalysis. J Am Pharm Assoc. 2017;57(6):729-38. e710. doi:10.1016/j.japh.2017.06.002.
123. Davies LE, Spiers G, Kingston A, et al. Adverse outcomes of polypharmacy in older people: systematic review of reviews. J Am Med Dir Assoc. 2020;21(2):181-7. doi:10. 1016/j.jamda.2019.10.022.
124. Jyrkkä J, Enlund H, Lavikainen P, et al. Association of polypharmacy with nutritional status, functional ability and cognitive capacity over a three-year period in an elderly population. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2011;20(5):514-22. doi:10.1002/pds.2116.
125. Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995–2010. BMC Med. 2015;13(1):1-10. doi:10.1186/s12916-015-0322-7.
126. Chang TI, Park H, Kim DW, et al. Polypharmacy, hospitalization, and mortality risk: a nationwide cohort study. Sci Rep. 2020;10(1):18964. doi:10.1038/s41598-020-75888-8.
127. Brockhattingen KK, Anru PL, Masud T, et al. Association between number of medications and mortality in geriatric inpatients: a Danish nationwide register-based cohort study. Eur Geriatr Med. 2020;11(6):1063-71. doi:10.1007/s41999-020-00390-3.
128. Schöttker B, Saum K, Muhlack DC, et al. Polypharmacy and mortality: new insights from a large cohort of older adults by detection of effect modification by multi-morbidity and comprehensive correction of confounding by indication. Eur J Clin Pharmacol. 2017;73:1041-8. doi:10.1007/s00228-017-2266-7.
129. Wauters M, Elseviers M, Vaes B, et al. Too many, too few, or too unsafe? Impact of inappropriate prescribing on mortality, and

hospitalization in a cohort of community-dwelling oldest old. Br J Clin Pharmacol. 2016;82(5):1382-92. doi:10.1111/bcp.13055.
130. Wehling M, Petrovic M. Deprescribing or represcribing: not just a semantic dilemma. European Geriatric Medicine. 2022;13:529-30. doi:10.1007/s41999-021-00583-4.
131. Ibrahim K, Cox NJ, Stevenson JM, et al. A systematic review of the evidence for deprescribing interventions among older people living with frailty. BMC Geriatrics. 2021;21:258. doi:10.1186/s12877-021-02208-8.
132. Rea F, Biffi A, Ronco R, et al. Cardiovascular outcomes and mortality associated with discontinuing statins in older patients receiving polypharmacy. JAMA Network Open. 2021;4(6):e2113186. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.13186.
133. McCarthy C, Clyne B, Boland F, et al. GP-delivered medication review of polypharmacy, deprescribing, and patient priorities in older people with multimorbidity in Irish primary care (SPPiRE Study): A cluster randomised controlled trial. PLoS Med. 2022;19(1):e1003862. doi:10.1371/journal.pmed.1003862.
134. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. BMJ. 2003;326:1419-23.
135. Handbook of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy. Edited by IS Chekman, AP Peleshchuk, OA Pyatak. Kiev: Zdorovye; 1987. 736 p. (In Russ.) Справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии. Под ред. И. С. Чекмана, А. П. Пелещука, О. А. Пятака. Киев: Здоровье; 1987. 736 с.
136. Myasnikov AL. Hypertension and atherosclerosis. Monograph. Moscow: Medicine; 1965. 616 p. (In Russ.) Мясников А. Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз. Монография. Москва: Медицина; 1965. 616 с.
137. Avakian VM. Differentiated treatment of patients with hypertension in its various stages. Journal of Experimental and Clinical Medicine. 1964;4(5):21-30. (In Russ.) Авакян В. М. Дифференцированное лечение больных гипертонической болезнью в различных ее стадиях. Журнал экспериментальной и клинической медицины. 1964;4(5):21-30.
138. Lang GF. Hypertension. L., 1950. (In Russ.) Ланг Г. Ф. Гипертоническая болезнь. Л.,1950.
139. Cressman MD, Gifford RW. Controversies in hypertension: mild hypertension, isolated systolic and the choice of a step one drug. Clin. Cardiol. 1983;6(1):1-10.
140. Saklayen MG, Deshpande NV. Timeline of history of hypertension treatment. Front. Cardiovasc. Med. 2016;3:3.
141. Chazova IE., Zhernakova YuV, on behalf of the experts. Clinical recommendations. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Systemic hypertension. 2019;16(1):6-31. (In Russ.) Чазова И. Е., Жернакова Ю. В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Системные гипертензии. 2019;16(1):6-31.
142. Lewis CE, Fine LJ, Beddhu S, et al. Final Report of a Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. N Engl J Med. 2021;384(20):1921-30. doi:10.1056/NEJMoa1901281.
143. Chazova IE, Ratova LG. Hypertension: from A. L. Myasnikov to the present day. Cardiological Bulletin. 2010;5(1):5-10. (In Russ.) Чазова И. Е., Ратова Л. Г. Гипертоническая болезнь: от А. Л. Мясникова до наших дней. Кардиологический вестник. 2010;5(1):5-10.
144. Yusuf S, Lonn E, Pais P, et al. Blood pressure and cholesterol in persons without cardiovascular diseases. N. Engl. J. Med. 2016;374:2032-43.
145. Verma AA, Khuu W, Tadrous M, et al. Fixed-dose combination antihypertensive medications, adherence, and clinical outcomes: a population-based retrospective cohort study. PLoS Med. 2018;15(6):e1002584.
146. Weisser B, Predel HG, Gillessen A, et al. Single Pill Regimen Leads to Better Adherence and Clinical Outcome in Daily Practice in Patients Suffering from Hypertension and/or Dyslipidemia: Results of a Meta-Analysis. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2020;27(2):157-64.
147. Webster R, Anushka P, Selak V, et al. Effectiveness of fixed dose combination medication ('polypills') compared with usual care in patients with cardiovascular disease or at high risk: A prospective, individual patient data meta-analysis of 3140 patients in six countries. Int J Cardiol. 2016;205:147-56.
148. Karpov YuA. A triple combination of antihypertensive and lipid–lowering drugs is an effective reduction in the risk of cardiovascular complications in patients with arterial hypertension. Russian Medical Journal. 2015;27:1580-83. (In Russ.) Карпов Ю. А. Тройная комбинация антигипертензивных и липиднижающих препаратов — эффективное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертонией. Российский медицинский журнал. 2015;27:1580-83.
149. Blankova ZN, Aslanyan NS. The effect of combination therapy on the state of the vascular wall in patients with high cardiovascular risk. Systemic hypertension 2017;14 (2):51-5. (In Russ.) Бланкова З. Н., Асланян Н. С. Влияние комбинированной терапии на состояние сосудистой стенки у больных высокого сердечно-сосудистого риска. Системные гипертензии 2017;14 (2):51-5.
150. Nedogoda SV, Chumachek EV, Ledyaeva AA, et al. Optimal organoprotection, control of blood pressure and metabolic disorder with the fixed combination of lisinopril, amlodipine and rosuvastatin in systemic hypertension. Russian Journal of Cardiology. 2018;(4):49-55. (In Russ.) Недогода С. В., Чумачек Е. В., Ледяева А. А. и др. Оптимизация контроля артериального давления, органопротекциии метаболических нарушений с помощью фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин у пациентов с артериальной гипертензией. Российский кардиологический журнал 2018;(4):49-55. doi:10.15829/1560-4071-2018-4-49-55.
151. Yusuf S, Joseph P, Dans A, et al. Polypill with or without aspirin in persons without cardiovascular disease. N Engl J Med. 2021;384: 216-28.
152. Roshandel G, Khoshnia M, Poustchi H, et al. Effectiveness of polypill for primary and secondary prevention of cardiovascular diseases (PolyIran): a pragmatic, cluster-randomised trial. Lancet. 2019;394(10199):672-83. doi:10.1016/S0140-6736(19)31791-X.
153. Joseph P, Roshandel G, Gao P, et al. Fixed-dose combination therapies with and without aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: an individual participant data meta-analysis. Lancet. 2021;398(10306):1133-46. doi:10.1016/S0140-6736(21)01827-4.
154. Castellano JM, Pocock SJ, Bhatt DL, et al. Polypill strategy in secondary cardiovascular prevention. N Engl J Med. 2022;387(11):967-77. doi:10.1056/NEJMoa2208275.
155. Yusuf S, Pinto FJ. The polypill: from concept and evidence to implementation. Lancet. 2022;400(10364):1661-3. doi:10.1016/S0140-6736(22)01847-5.
156. Updating European guidelines for the treatment of hypertension: an analysis of the European Hypertension Society. Arterial hypertension. 2010;16(1):4-42. (In Russ.) Обновление Европейских рекомендаций по лечению артериальной гипертензии: анализ Европейского Общества Гипертензии. Артериальная гипертензия. 2010;16(1):4-42.

157. Condelius A, Edberg AK, Jakobsson U, et al. Hospital admissions among people 65+ related to multimorbidity, municipal and outpatient care. Arch Gerontol Geriatr. 2008;46:41-55.
158. Smith SM, O'Dowd T. Chronic diseases: what happens when they come in multiples? Br J Gen Pract. 2007;57:268-70.
159. Vogeli C, Shields AE, Lee TA, et al. Multiple chronic conditions: prevalence, health consequences, and implications for quality, care management, and costs. J Gen Intern Med. 2007;22 (Suppl 3):391-5.
160. Wehling M, Multimorbidity WM. Multimorbidity and polypharmacy: how to reduce the harmful drug load and yet add needed drugs in the elderly? Proposal of a new drug classification: fit for the aged. J Am Geriatr Soc. 2009;57:560-1.
161. Bayliss EA, Edwards AE, Steiner JF, et al. Processes of care desired by elderly patients with multimorbidities. Fam Pract. 2008;25:287-93.
162. Bodenheimer T, Fernandez A. High and rising health care costs. Part 4: can costs be controlled while preserving quality? Ann Intern Med. 2005;143:26-31.
163. Taylor AW, Price K, Gill TK, et al. Multimorbidity — not just an older person's issue. Results from an Australian biomedical study. BMC Public Health. 2010;10:718.
164. Hersh L, Salzman B, Snyderman D. Health literacy in primary care practice. Am Fam Physician. 2015;92:92.
165. Bennett IM, Chen J, Soroui JS, et al. The contribution of health literacy to disparities in self-rated health status and preventive health behaviors in older adults. Ann Fam Med. 2009;7:204-11.
166. Van der Heide I, Uiters E, Sørensen K, et al. Health literacy in Europe: the development and validation of health literacy prediction models. Eur J Public Health. 2016;26:906-11.
167. Van der Heide I, Wang J, Droomers M, et al. The relationship between health, education, and health literacy: results from the Dutch Adult Literacy and Life Skills Survey. J Health Commun. 2013;18 (Suppl 1):172-84.
168. Berkman ND, Sheridan SL, Donahue KE, et al. Low health literacy and health outcomes: an updated systematic review. Ann Intern Med. 2011;155:97-107.
169. Friis K, Lasgaard M, Osborne RH, et al. Gaps in understanding health and engagement with healthcare providers across common long-term conditions: a population survey of health literacy in 29,473 Danish citizens. BMJ Open. 2016;6:e009627.
170. Barrett SE, Puryear JS. Health literacy: improving quality of care in primary care settings. J Health Care Poor Underserved. 2006;17:690-7.
171. Al Sayah F, Majumdar SR, Williams B, et al. Health literacy and health outcomes in diabetes: a systematic review. J Gen Intern Med. 2013;28:444-52.
172. Seligman HK, Wang FF, Palacios JL, et al. Physician notification of their diabetes patients' limited health literacy: A randomized, controlled trial. J Gen Intern Med. 2005;20:1077.
173. Smith SK, Nutbeam D, McCaffery KJ. Insights into the concept and measurement of health literacy from a study of shared decision-making in a low literacy population. J Health Psychol. 2013;18:1011-22.
174. Smith SG, Curtis LM, Wardle J, et al. Skill set or mind set? Associations between health literacy, patient activation and health. PLoS One. 2013;8:e74373.
175. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. Eur Neuropsychopharmacol. 2011;21(9):655-79. doi:10.1016/j.euroneuro.2011.07.018.14.
176. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2018;392(10159): 1789-858. doi:10.1016/S0140-6736(19)31047-5.15.
177. Shalnova SA, Evstifeeva SE, Deev AD, et al. The prevalence of anxiety and depression in different regions of the Russian Federation and its association with sociodemographic factors (according to the data of the ESSE-RF study). Therapeutic Archive. 2014;86(2):52-9. (In Russ.) Шальнова С. А., Евстифеева С. Е., Деев А. Д. и др. Распространенность тревоги и депрессии в различных регионах Российской Федерации и ее ассоциации с социально-демографическими факторами (по данным исследования ЭССЕ-РФ). Терапевтический архив. 2014;86(2):52-9. doi:10.17116/terarkh2014861253-60.
178. Pogosova NV, Sokolova OYu, Yufereva YuM, et al. Psychosocial Risk Factors in Patients With Most Common Cardiovascular Diseases Such as Hypertension and Coronary Artery Disease (Based on Results From the Russian Multicenter COMET Study). Kardiologiia. 2019;59(8):54-63. (In Russ.) Погосова Н. В., Соколова О. Ю., Юферева Ю. М. и др. Психосоциальные факторы риска у больных АГ/ИБС: первые результаты российского многоцентрового исследования КОМЕТА. Кардиология. 2018;59(8):54-63. doi:10.18087/cardio.2019.8.n469.
179. Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, et al. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. Lancet. 2007;370(9590):851-8. doi:10.1016/S0140-6736(07)61415-9.
180. Abegunde DO, Mathers CD, Adam T, et al. The burden and costs of chronic diseases in low-income and middle income countries. Lancet. 2007;370(9603):1929-38. doi:10.1016/S0140-6736(07)61696-1.
181. Bisschop MI, Kriegsman DM, Deeg DJ, et al. The longitudinal relation between chronic diseases and depression in older persons in the community: the Longitudinal Aging Study Amsterdam. J Clin Epidemiol. 2004;57(2):187-194. doi:10.1016/j.jclinepi.2003.01.001.
182. Rudisch B, Nemeroff CB. Epidemiology of comorbid coronary artery disease and depression. Biol Psychiatry. 2003;54(3):227-40. doi:10.1016/s0006-3223(03)00587-0.
183. Olvera RL, Fisher-Hoch SP, Williamson DE, et al. Depression in Mexican Americans with diagnosed and undiagnosed diabetes. Psychol Med. 2016;46(3):637-46. doi:10.1017/S0033291715002160.
184. Tong A, Wang X, Li F, et al. Risk of depressive symptoms associated with impaired glucose metabolism, newly diagnosed diabetes, and previously diagnosed diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. Acta Diabetol. 2016,53(4):589-98. doi:10.1007/s00592-016-0845-1.
185. Palmer S, Vecchio M, Craig JC, et al. Prevalence of depression in chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. Kidney Int. 2013;84(1):179-91. doi:10.1038/ki.2013.77.
186. Xiao T, Qiu H, Chen Y, et al. Prevalence of anxiety and depression symptoms and their associated factors in mild COPD patients from community settings, Shanghai, China: a cross-sectional study. BMC Psychiatry. 2018;18(1):89. doi:10.1186/s12888-018-1671-5.
187. Krebber AM, Buffart LM, Kleijn G, et al. Prevalence of depression in cancer patients: a meta-analysis of diagnostic interviews and self-report instruments. Psycho-oncology. 2014;23(2):121-30. doi:10.1002/pon.3409.

188. Fei K, Benn EK, Negron R, et al. Prevalence of Depression Among Stroke Survivors: Racial-Ethnic Differences. Stroke. 2016;47(2):512-5. doi:10.1161/STROKEAHA.115.010292.
189. Celano CM, Millstein RA, Bedoya CA, et al. Association between anxiety and mortality in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. Am Heart J. 2015;170(6):1105-15. doi:10.1016/j.ahj.2015.09.013.
190. Krupchanka D, Mlada K, Winkler P, et al. Mortality in people with mental disorders in the Czech Republic: a nationwide, register-based cohort study. Lancet Public Health. 2018;3(6):e289-e295. doi:10.1016/S2468-2667(18)30077-X.
191. Scott KM, de Jonge P, Alonso J, et al. Associations between DSM-IV mental disorders and subsequent heart disease onset: beyond depression. Int J Cardiol. 2013;168(6):5293-99. doi:10.1016/j.ijcard.2013.08.012.
192. Jha MK, Qamar A, Vaduganathan M, et al. Screening and Management of Depression in Patients with cardiovascular disease: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2019;73(14):1827-45. doi:10.1016/j.jacc.2019.01.041.
193. Kivimaki M, Steptoe A. Effects of stress on the development and progression of cardiovascular disease. Nat Rev Cardiol. 2018;15(4):215-29. doi:10.1038/nrcardio.2017.189.
194. Dar T, Radfar A, Abohashem S, et al. Psychosocial Stress and Cardiovascular Disease. Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2019;21(5):23. doi:10.1007/s11936-019-0724-5.
195. Vaccarino V, Badimon L, Bremner JD,et al. Depression and coronary heart disease: 2018 position paper of the ESC working group on coronary pathophysiology and microcirculation. Eur Heart J. 2020;41(17):1687-96. doi:10.1093/eurheartj/ehy913.
196. Daskalopoulou M, George J, Walters K, et al. Depression as a Risk Factor for the Initial Presentation of Twelve Cardiac, Cerebrovascular, and Peripheral Arterial Diseases: Data Linkage Study of 1. 9 Million Women and Men. PLoS One. 2016;11(4):e0153838. doi:10.1371/journal.pone.0153838.
197. Read JR, Sharpe L, Modini M, et al. Multimorbidity and depression: A systematic review and meta-analysis. Journal of Afective Disorders 2017;221:36-46. doi:10.1016/j.jad.2017.06.009.
198. Gould CE, O'Hara R, Goldstein MK, et al. Multimorbidity is associated with anxiety in older adults in the health and retirement study. International Journal of Geriatric Psychiatry 2016;31(10):1105-15. doi:10.1002/gps.4532.
199. Ronaldson A., de la Torre JA, Prina M, et al. Associations between physical multimorbidity patterns and common mental health disorders in middle-aged adults: A prospective analysis using data from the UK Biobank. The Lancet Regional Health-Europe. 2021;8:100149. doi:10.1016/j.lanepe.2021.100149.
200. Pedersen SS, von Känel R, Tully PJ, et al. Psychosocial perspectives in cardiovascular disease. Eur J Prev Cardiol. 2017;24(3_suppl):108-15. doi:10.1177/2047487317703827.
201. Albus C, Waller C, Fritzsche K, et al. Significance of psychosocial factors in cardiology: update 2018: Position paper of the German Cardiac Society. Clin Res Cardiol 2019;108(11):1175-96. doi:10.1007/s00392-019-01488-w.
202. Peters A, McEwen BS. Stress habituation, body shape and cardiovascular mortality. Neurosci Biobehav Rev 2015;56:139-50. doi:10.1016/j.neubiorev.2015.07.001.
203. Smyth A. Physical activity and anger or emotional upset as triggers of acute myocardial infarction: the INTERHEART study. Circulation. 2016;134(15):1059-67. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023142.
204. Evstifeeva SE, Shalnova SA, Makarova YuK, et al. Is the population level of anxiety and depression associated with mortality? Data from the ESSE-RF study. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(5):3009. (In Russ.) Евстифеева С. Е., Шальнова С. А., Макарова Ю. К. и др. Ассоциируется ли уровень тревоги и депрессии в популяции со смертностью населения? По данным исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):3009. doi:10.15829/1728-8800-2021-3009.
205. Moise N, Khodneva Y, Jannat-Khah DP, et al. Observational study of the differential impact of time-varying depressive symptoms on all-cause and cause-specific mortality by health status in community-dwelling adults: the REGARDS study. BMJ Open. 2018;8(1):e017385. doi:10.1136/bmjopen-2017-017385.
206. Ye S, Muntner P, Shimbo D, et al. Behavioral mechanisms, elevated depressive symptoms, and the risk for myocardial infarction or death in individuals with coronary heart disease: the REGARDS (Reason for Geographic and Racial Differences in Stroke) study. J Am Coll Cardiol. 2013;61(6):622-30. doi:10.1016/j.jacc.2012.09.058.
207. Tully PJ, Cosh SM, Baumeister H. The anxious heart in whose mind? A systematic review and meta-regression of factors associated with anxiety disorder diagnosis, treatment and morbidity risk in coronary heart disease. J Psychosom Res. 2014;77(6):439-48. doi:10.1016/j.jpsychores.2014.10.001.
208. 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-e289. doi:10.1016/S2214-109X(17)30058-X.
209. Whalley B, Rees K, Davies P, et al. Psychological intervention for coronary heart disease (Review). Cochrane Database Syst Rev. 2011;(8):CD002902. doi:10.1002/14651858.CD002902.pub3.
210. Pogosova N, Saner H, Pedersen SS, et al. Psychosocial aspects in cardiac rehabilitation: from theory to practice. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation of the European Society of Cardiology. Eur J Prev Cardiol. 2015;22(10):1290-306. doi:10.1177/2047487314543075.
211. Thompson DR, Ski SF. Psychosocial interventions in cardiovascular disease — what are they? Eur. J. Prev. Cardiol. 2013;20(6):916-7. doi:10.1177/2047487313494031.
212. Pizzi C, Rutjes AW, Costa GM, et al. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitors in patients with depression and coronary heart disease. Am J Cardiol. 2011;107(7):972-9. doi:10.1016/j.amjcard.2010.11.017.
213. Kim JM, Stewart R, Lee YS, et al. Effect of Escitalopram vs Placebo Treatment for Depression on Long-term Cardiac Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndrome: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018;320(4):350-8. doi:10.1001/jama.2018.9422.
214. He W, Zhou Y, Ma J, et al. Effect of antidepressants on death in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. Heart Fail Rev. 2020;25(6):919-26. doi:10.1007/s10741-019-09850-w.
215. Honkola J, Hookana E, Malinen S, et al. Psychotropic medications and the risk of sudden cardiac death during an acute coronary event. Eur Heart J. 2012;33(6):745-51. doi:10.1093/eurheartj/ehr368.
216. Drapkina OM, Shishkova VM, Kotova MB. Psychoemotional risk factors for non-communicable diseases in outpatient practice. Guidelines for internists. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(10):3438. (In Russ.) Драпкина О. М., Шишкова В. Н., Котова М. Б. Психоэмоциональные факторы риска хронических неинфекционных заболеваний в ам-

булаторной практике. Методические рекомендации для терапевтов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(10):3438. doi:10.15829/1728-8800-2022-3438.
217. Long DJ, Ouyang Y, Duan H, et al. Multiple Factor Analysis of Depression and/or Anxiety in Patients with Acute Exacerbation Chronic Obstructive Pulmonary. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2020;15:1449-64. doi:10.2147/COPD.S245842.
218. Wen-Tao D, Xue-Xiu Ch, Zun-Jiang Ch, et al. The Relationship Between Hospitalization Frequency of Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Anxiety and Depression. Front Genet. 2022;13:817727. doi:10.3389/fgene.2022.817727.
219. Volpato E, Toniolio S, Pagnini F, Banfi P. The Relationship Between Anxiety, Depression and Treatment Adherence in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review Review. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2021;16:2001-21. doi:10.2147/COPD.S313841.
220. Stallberg B, Janson C, Larsson K, et al. Real-world retrospective cohort study ARCTIC shows burden of comorbidities in Swedish COPD versus non-COPD patients. NPJ Prim Care Respir Med. 2018;28(1):33. doi:10.1038/s41533-018-0101-y.
221. Zareifopoulos N, Bellou A, Spiropoulou A, Spiropoulos K. Prevalence, Contribution to Disease Burden and Management of Comorbid Depression and Anxiety in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Narrative Review. COPD. 2019;16(5-6):406-17. doi:10.1080/15412555.2019.1679102.
222. Moos RH, Holahan CJ. Adaptive tasks and methods of coping with illness and disability. //Erin M, Hanoch L, editors. Coping with chronic illness and disability. theoretical, empirical, and clinical aspects. New York: Springer 2018; p. 107-28. doi:10.1007/978-0-387-48670-3_6.
223. Peyrot M, Rubin RR, Lauritzen T, et al. Psychosocial problems and barriers to improved diabetes management: results of the cross-national diabetes attitudes, wishes and needs (DAWN) study. Diabetes Med. 2005;22(10):1379-85. doi:10.1111/j.1464-5491.2005.01644.x.
224. Perrin NE, Davies MJ, Robertson N, et al. The prevalence of diabetes-specific emotional distress in people with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Med. 2017;34(11):1508-20. doi:10.1111/dme.13448.
225. Mezuk B, Eaton WW, Albrecht S, Golden SH. Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. Diabetes Care. 2008;31(12):2383-90. doi:10.2337/dc08-0985.
226. Barnard KD, Skinner TC, Peveler R. The prevalence of co-morbid depression in adults with type 1 diabetes: systematic literature review. Diabetes Med. 2006;23(4):445-8. doi:10.1111/j.1464-5491.2006.01814.x.
227. Huang Ch, Hsieh HM, Tu HP, et al. Generalized anxiety disorder in type 2 diabetes mellitus: prevalence and clinical characteristics. Observational Study Braz J Psychiatry. 2020;42(6):621-9. doi:10.1590/1516-4446-2019-0605.
228. Deschênes S, Burns RJ, Schmitz N. Associations between diabetes, major depressive disorder and generalized anxiety disorder comorbidity, and disability: findings from the 2012 Canadian Community Health Survey--Mental Health (CCHS-MH). Psychosom Res. 2015;78(2):137-42. doi:10.1016/j.jpsychores.2014.11.023.
229. Ásbjörnsdóttir B, Vestgaard M, Do NC, et al. Prevalence of anxiety and depression symptoms in pregnant women with type 2 diabetes and the impact on glycaemic control. Observational Study Diabet Med. 2021;38(3):e14506. doi:10.1111/dme.14506.
230. Van der Feltz-Cornelis C, Allen SF, Holt RIG, et al. Treatment for comorbid depressive disorder or subthreshold depression in diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. Brain Behav. 2021;11(2):e01981. doi:10.1002/brb3.1981.
231. Winkley K, Upsher R, Stahl D, et al. Psychological interventions to improve self-management of type 1 and type 2 diabetes: a systematic review. Health Technol Assess. 2020;24(28):1-232. doi:10.3310/hta24280.
232. Stasiak CES, Bazan KS, Kuss RS, et al. Prevalence of anxiety and depression and its comorbidities in patients with chronic kidney disease on hemodialysis and peritoneal dialysis. J Bras Nefrol. 2014;36(3):325-31. doi:10.5935/0101-2800.20140047.
233. Nagler EV, Webster AC, Vanholder R, Zoccali C. Antidepressants for depression in stage 3-5 chronic kidney disease: a systematic review of pharmacokinetics, efficacy and safety with recommendations by European Renal Best Practice (ERBP). Nephrol Dial Transplant. 2012;27(10):3736-45. doi:10.1093/ndt/gfs295.
234. Chilcot J, Farrington K. The case for selective withdrawal of antidepressants in patients with advanced kidney disease. J Am Soc Nephrol. 2019;30(7):1339-40. doi:10.1681/ASN.2019030308.
235. Wasteson E. Mood disorders in patients with cancer. Lancet Oncol. 2011;12(2):114-5. doi:10.1016/S1470-2045(11)70007-9.
236. Wang YH, Li JQ, Shi JF, et al. Depression and anxiety in relation to cancer incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Mol Psychiatry. 2020;25(7):1487-99. doi:10.1038/s41380-019-0595-x.
237. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2020;41(3):407-77. doi:10.1093/eurheartj/ehz425. Erratum in: Eur Heart J. 2020;41(44):4242.
238. Visseren FLG, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European Heart Journal. 2021;42:3227-37. doi:10.1093/eurheart/ehub484.
239. Boytsov SA, Pogosova NV, Ansheles AA, et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(5):5452. (In Russ.) Бойцов С. А., Погосова Н. В., Аншелес А. А., Драпкина О. М. с соавт. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5452. doi:10.15829/1560-4071-2023-5452.
240. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39:3021-104.
241. Dzau V, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: A workshop consensus statement. American Heart Journal. 1991;121(4):1244-63. doi:10.1016/0002-8703(91)90694-D.
242. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, et al. The cardiovascular disease continuum validated: Clinical evidence of improved patient outcomes: Part I: Pathophysiology and clinical trial evidene (rcisk factors through stable coronary artery disease). Circulation. 2006;114:2850-70 doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.655688.
243. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2016;387:957-67.
244. Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N, et al. CLARIFY Investigators. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. Lancet. 2016;388:2142-52.

245. Bohm M, Schumacher H, Teo KK, et al. Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. Lancet. 2017;389:2226-37.
246. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. BMJ. 2009;338:b1665.
247. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2023;44(37):3627-39. doi:10.1093/eurheartj/ehad195.
248. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016;37:2129-200.
249. Trikalinos TA, Alsheikh-Ali AA, Tatsioni A, et al. Percutaneous coronary interventions for non-acute coronary artery disease: a quantitative 20-year synopsis and a network meta-analysis. Lancet. 2009;373:911-8.
250. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, et al. STICH Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. N Engl J Med. 2011;364:1607-16.
251. Petrie MC, Jhund PS, She L, et al. STICH Trial Investigators. Ten-year outcomes after coronary artery bypass grafting according to age in patients with heart failure and left ventricular systolic dysfunction: an analysis of the extended follow-up of the STICH trial (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure). Circulation. 2016;134:1314-24.
252. Roger VL. Epidemiology of heart failure. Circ Res. 2013;113(6):646-59. doi:10.1161/CIRCRESAHA.113.300268.
253. Sitnikova MYu, Yurchenko AV, Lyasnikova EA, et al. The results of the Russian hospital registry of chronic heart failure in 3 subjects of the Russian Federation. Kardiologiia. 2015; 55(10):13-21. (In Russ.) Ситникова М. Ю., Юрченко А. В., Лясникова Е. А. и др. Результаты Российского госпитального регистра хронической сердечной недостаточности в 3 субъектах Российской Федерации. Кардиология. 2015;55(10):13-21.
254. Fomin IV. Epidemiology of chronic heart failure in the Russian Federation. In the book: Chronic heart failure [Ageev FT, et al.]. M.: GEOTAR-Media, 2010. pp. 7-77. (In Russ.) Фомин И. В. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в Российской Федерации. В кн.: Хроническая сердечная недостаточность [Агеев Ф. Т. и соавт.]. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. с. 7-77.
255. Ho JE, Enserro D, Brouwers FP, et al. Predicting heart failure with preserved and reduced ejection fraction: the International Collaboration on Heart Failure Subtypes. Circ Heart Fail. 2016;9:e003116. doi:10.1161/ CIRCHEARTFAILURE.115.003116.
256. Jenča D, Melenovský V, Stehlik J, et al. Heart failure after myocardial infarction: incidence and predictors. ESC Heart Fail. 2021;8:222-37. doi:10.1002/ehf2.13144.
257. Desta L, Jernberg T, Lofman I, et al. Incidence, temporal trends, and prognostic impact of heart failure complicating acute myocardial infarction. The SWEDEHEART Registry (Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies): a study of 199,851 patients admitted with index acute myocardial infarctions, 1996 to 2008. JACC Heart Fail. 2015;3:234-42.
258. Flachskampf FA, Schmid M, Rost C, et al. Cardiac imaging after myocardial infarction. Eur Heart J. 2011;32:272-83.
259. Sulo G, Igland J, Vollset SE, et al. Heart Failure Complicating Acute Myocardial Infarction; Burden and Timing of Occurrence: A Nation-wide Analysis Including 86771 Patients From the Cardiovascular Disease in Norway (CVDNOR) Project. J Am Heart Assoc. 2016;5(1):e002667. doi:10.1161/JAHA.115.002667.
260. Masci PG, Ganame J, Francone M, et al. Relationship between location and size of myocardial infarction and their reciprocal influences on post-infarction left ventricular remodelling. Eur Heart J. 2011;32:1640-8.
261. Carvalho LSF, Bogniotti LAC, deAlmeida OLR, et al. Change of BNP between admission and discharge after ST-elevation myocardial infarction (Killip I) improves risk prediction of heart failure, death, and recurrent myocardial infarction compared to single isolated measurement in addition to the GRACE score. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2019;8:643-51.
262. Mok Y, Sang Y, Ballew SH, et al. Premorbid levels of high-sensitivity cardiac troponin T and natriuretic peptide and prognosis after incident myocardial infarction. Am Heart J. 2019;216:62-73.
263. Niu X, Zhang J, Zhang L, et al. Weighted gene co-expression network analysis identifies critical genes in the development of heart failure after acute myocardial infarction. Front Genet. 2019;10:1214.
264. Shah RV, Rong J, Larson MG, et al. Associations of circulating extracellular RNAs with myocardial remodeling and heart failure. JAMA Cardiol. 2018;3:871-6.
265. Lakhani HV, Khanal T, Gabi A, et al. Developing a panel of biomarkers and miRNA in patients with myocardial infarction for early intervention strategies of heart failure in West Virginian population. PLoS ONE. 2018;13:e0205329.
266. CAPRICORN investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. Lancet. 2001;357:1385-90.
267. Vantrimpont P, Rouleau JL, Wun CC, et al. Additive beneficial effects of beta-blockers to angiotensin-converting enzyme inhibitors in the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) Study. JACC. 1997;29:229-36.
268. Spargias KS, Hall AS, Greenwood DC, Ball SG. β Blocker treatment and other prognostic variables in patients with clinical evidence of heart failure after acute myocardial infarction: evidence from the AIRE study. Heart. 1999;81:25-32.
269. Flather MD, Yusuf S, Køber L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. Lancet. 2000;355:1575-81.
270. Pfeffer MA, McMurray JJV, Velazquez EJ, et al., for the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, Captopril, or Both in Myocardial Infarction Complicated by Heart Failure, Left Ventricular Dysfunction, or Both. N Engl J Med. 2003;349:1893-906. doi:10.1056/NEJMoa032292.
271. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med. 2000;342:145-53. doi:10.1056/NEJM200001203420301.
272. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al., Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med. 2003;348:1309-21.
273. Adamopoulos C, Ahmed A, Fay R, et al., EPHESUS Investigators. Timing of eplerenone initiation and outcomes in patients with

heart failure after acute myocardial infarction complicated by left ventricular systolic dysfunction: insights from the EPHESUS trial. Eur J Heart Fail. 2009;11:1099-105.
274. Pfeffer MA, Claggett B, Lewis EF, et al., for the PARADISE-MI Investigators and Committees. Angiotensin Receptor–Neprilysin Inhibition in Acute Myocardial Infarction. N Engl J Med. 2021;385:1845-55. doi:10.1056/NEJMoa2104508.
275. Strandberg TE, Holme I, Faergeman O, et al. IDEAL Study Group. Comparative effect of atorvastatin (80 mg) versus simvastatin (20 to 40 mg) in preventing hospitalizations for heart failure in patients with previous myocardial infarction. Am J Cardiol. 2009;103:1381-5.
276. Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP, et al., PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Intensive statin therapy and the risk of hospitalization for heart failure after an acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 study. JACC. 2006;47:2326-31.
277. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur Heart J. 2021;42(5):373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
278. Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(7):4594. (In Russ.) Аракелян М. Г., Бокерия Л. А., Васильева Е. Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал 2021;26(7):4594. doi:10.15829/1560-4071-2021-4594.
279. Androulakis A, Aznaouridis KA, Aggeli CJ, et al. Transient ST-segment depression during paroxysms of atrial fibrillation in otherwise normal individuals: relation with underlying coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 2007;50:1909-11.
280. Loukianov MM, Martsevich SYu, Andrenko EYu, et al. Combination of Atrial Fibrillation and Coronary Heart Disease in Patients in Clinical Practice: Comorbidities, Pharmacotherapy and Outcomes (Data from the RECVASA Registries). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2021;17(5):702-11. (In Russ.) Лукьянов М. М., Марцевич С. Ю., Андреенко Е. Ю. и др. Сочетание фибрилляции предсердий и ишемической болезни сердца у пациентов в клинической практике: сопутствующие заболевания, фармакотерапия и исходы (данные регистров РЕКВАЗА). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2021;17(5):702-11. doi:10.20996/1819-6446-2021-10-03.
281. Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, et al. REACH Registry Investigators. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. JAMA. 2010;304(12):1350-7. doi:10.1001/jama.2010.1322.
282. Martsevich SYu, Kutishenko NP, Lukyanov MM, et al. Hospital register of patients with acute cerebrovascular accident (REGION): characteristics of patient and outcomes of hospital treatment. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(6):32-8. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Лукьянов М. М. и др. Госпитальный регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (РЕГИОН): портрет заболевшего и исходы стационарного этапа лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(6):32-8. doi:10.15829/1728-8800-2018-6-32-38.
283. Loukianov MM, Yakushin SS, Martsevich SYu, et al. Outpatient Registry REGION: Prospective Follow-up Data and Outcomes in Patients After Acute Cerebrovascular Accident. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(6):847-53. (In Russ.) Лукьянов М. М., Якушин С. С., Марцевич С. Ю. и др. Амбулаторно-поликлинический регистр РЕГИОН: данные проспективного наблюдения и исходы у больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019;15(6):847-53. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-6-847-853.
284. Lee JM, Kang J, Lee E, et al. Chronic kidney disease in the second-generation drug-eluting stent era: pooled analysis of the Korean Multicenter Drug-Eluting Stent Registry. JACC Cardiovasc Interv. 2016;9:2097-109.
285. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. Lancet. 2012;380:1662-73. doi:10.1016/S0140-6736(12)61350-6.
286. Schmidt A, Stefenelli T, Schuster E, Mayer G. Informational contribution of noninvasive screening tests for coronary artery disease in patients on chronic renal replacement therapy. Am J Kidney Dis. 2001;37:5663.
287. Bangalore S. Stress testing in patients with chronic kidney disease: the need for ancillary markers for effective risk stratification and prognosis. J Nucl Cardiol. 2016;23:570-4.
288. Smilowitz NR, Gupta N, Guo Y, et al. Management and outcomes of acute myocardial infarction in patients with chronic kidney disease. Int J Cardiol. 2017;227:17.
289. Bangalore S, Guo Y, Samadashvili Z, et al. Revascularization in patients with multivessel coronary artery disease and chronic kidney disease: everolimus-eluting stents versus coronary artery bypass graft surgery. J Am Coll Cardiol. 2015;66:1209-20.
290. Wang Y, Zhu S, Gao P, Zhang Q. Comparison of coronary artery bypass grafting and drug-eluting stents in patients with chronic kidney disease and multivessel disease: a meta-analysis. Eur J Intern Med. 2017;43:2835.
291. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. Cochrane Database Syst Rev. 2014;5:CD007784.
292. Lv J, Ehteshami P, Sarnak MJ, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. CMAJ. 2013;185:949-57.
293. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. N Engl J Med. 1996;334(1):13-8. doi:10.1056/NEJM199601043340103.
294. Marenzi G, Assanelli E, Campodonico J, et al. Contrast volume during primary percutaneous coronary intervention and subsequent contrast-induced nephropathy and mortality. Ann Intern Med. 2009;150:170-7.
295. Laskey WK, Jenkins C, Selzer F, et al. NHLBI Dynamic Registry Investigators. Volume-to-creatinine clearance ratio: a pharmacokinetically based risk factor for prediction of early creatinine increase after percutaneous coronary intervention. J Am Coll Cardiol. 2007;50:584-90.
296. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. Lancet.. 2005;366:2026-33.
297. Pitt B, Segal R, Martinez FA, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure

(Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). Lancet. 1997;349(9054):747-52. doi:10.1016/s0140-6736(97)01187-2.
298. Kent DM, Jafar TH, Hayward RA, et al. Progression risk, urinary protein excretion, and treatment effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in nondiabetic kidney disease. J Am Soc Nephrol. 2007;18(6):1959-65.
299. Chronic kidney disease: assessment and management. NICE guideline [NG203] London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2021. ISBN-13: 978-1-4731-4233-6.
300. Marx N, Federici M, Schütt K, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. European Heart Journal. 2023;44(39):4043-140. doi:10.1093/eurheartj/ehad192.
301. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 — Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. J Hypertens. 2017;35:922-44.
302. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, et al. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes. N Engl J Med. 2017;376:1407-18. doi:10.1056/NEJMoa1608664.
303. Magliano DJ, Chen L, Carstensen B, et al. Trends in all-cause mortality among people with diagnosed diabetes in high-income settings: a multicountry analysis of aggregate data. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022;10:112-9. doi:10.1016/S2213-8587(21)00327-2.
304. Krempf M, Parhofer KG, Steg PG, et al. Cardiovascular event rates in diabetic and nondiabetic individuals with and without established atherothrombosis (from the REduction of Atherothrombosis for Continued Health [REACH] Registry). Am J Cardiol 2010;105:667-71. doi:10.1016/j.amjcard.2009.10.048.
305. Mak K-H, Vidal-Petiot E, Young R, et al. Prevalence of diabetes and impact on cardiovascular events and mortality in patients with chronic coronary syndromes, across multiple geographical regions and ethnicities. Eur J Prev Cardiol. 2021;28:1795-806 doi:10.1093/eurjpc/zwab011.
306. Telmisartan Randomised AssessmeNt Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. Lancet. 2008;372:1174-83. doi:10.1016/S0140-6736(08)61242-8.
307. Bangalore S, Fakheri R, Toklu B, Messerli FH. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials. BMJ 2016;352:i438. doi:10.1136/bmj.i438.
308. Arnold SV, Bhatt DL, Barsness GW et al. Clinical management of stable coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2020; 141:e779-e806. doi:10.1161/CIR.0000000000000766.
309. Shepherd J, Barter P, Carmena R, et al. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. Diabetes Care. 2006;29:1220-6.
310. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2560_2572.
311. Dahlen T, Edgren G, Lambe M, et al.; Swedish CML Group and the Swedish CML Register Group. Cardiovascular events associated with use of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: a populationbased cohort study. Ann Intern Med. 2016;165:161-66.
312. Darby S, McGale P, Peto R, et al. Mortality from cardiovascular disease more than 10 years after radiotherapy for breast cancer: nationwide cohort study of 90 000 Swedish women. BMJ. 2003;326:256-7.
313. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2016;37:2768-801.
314. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the American association of clinical endocrinologists and American College of endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm — 2017 executive summary. Endocr Pract. 2017;23(2):207-38. doi:10.4158/EP161682.CS.
315. Demidova TYu, Kislyak OA. The Peculiarity of Process and Treatment of Arterial Hypertension in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2020;16(4):623-34. (In Russ.) Демидова Т. Ю., Кисляк О. А. Особенности течения и лечение артериальной гипертензии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020;16(4):623-34. doi:10.20996/1819-6446-2020-08-02.
316. Hao G, Wang Z, Guo R, et al. Effects of ACEI/ARB in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled studies. BMC Cardiovasc Disord. 2014;14:148. doi:10.1186/1471-2261-14-148.
317. Sarafidis PA, Lazaridis AA, Ruiz-Hurtado G, Ruilope LM. Blood pressure reduction in diabetes: lessons from ACCORD, SPRINT and EMPA-REG OUTCOME. Nat Rev Endocrinol. 2017;13(6):365-74. doi:10.1038/nrendo.2016.209.
318. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. J Hypertens. 2018;36(10):1953-2041. doi:10.1097/HJH.0000000000001940. Erratum in: J Hypertens. 2019;37(1):226.
319. Lemmer B, Oster H. The Role of Circadian Rhythms in the Hypertension of Diabetes Mellitus and the Metabolic Syndrome. Curr Hypertens Rep. 2018;20(5):43. doi:10.1007/s11906-018-0843-5.
320. Balanova YuA, Shalnova SA, Deev AD, et al. Obesity in russian population — prevalence and association with the non-communicable diseases risk factors. Russian Journal of Cardiology. 2018;(6):123-30. (In Russ.) Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Деев А. Д. и др. Ожирение в российской популяции — распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. Российский кардиологический журнал. 2018;(6):123-30. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-123-130.
321. Doll S, Paccaud F, Bovet P, et al. Body mass index, abdominal adiposity and blood pressure: consistency of their association across developing and developed countries. Int J Obes. 2002;26:48-57.
322. Hall JE, Do Carmo JM, Da Silva AA, et al. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. Circ Res. 2015;116:991-1006.

323. Wolk R, Shamsuzzaman ASM, Somers VK. Obesity, sleep apnea, and hypertension. Hypertension 2003;42:1067-74.
324. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, et al. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement J Hypertens. 2021;39(7):1293-302. doi:10.1097/HJH.0000000000002843.
325. Blumenthal JA, Hinderliter AL, Smith PJ, et al. Effects of lifestyle modification on patients with resistant hypertension: results of the TRIUMPH randomized clinical trial. Circulation. 2021;144:1212-26.
326. Bramlage P, Pittrow D, Wittchen HU, et al. Hypertension in overweight and obese primary care patients is highly prevalent and poorly controlled. Am J Hypertens. 2004;17:904-10.
327. Giugliano D, Scappaticcio L, Longo M, et al. GLP-1 receptor agonists and cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: an updated meta-analysis of eight CVOTs. Cardiovasc Diabetol. 2021;20:189.
328. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373:2117-28.
329. Zelniker TA, Braunwald E. Mechanisms of cardiorenal effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. J Am Coll Cardiol. 2020;75:422-34.
330. Di Lorenzo N, Antoniou SA, Batterham RL, et al. Clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) on bariatric surgery: update 2020 endorsed by IFSO-EC, EASO and ESPCOP. Surg Endosc. 2020;34:2332-58.
331. American Diabetes Association. 8. Obesity management for the treatment of type 2 diabetes: standards of medical care in diabetes-2021. Diabetes Care. 2021;44:S100-S110. doi:10.2337/dc21-S008.
332. Kalaitzidis RG, Elisaf MS. Treatment of Hypertension in Chronic Kidney Disease. Curr Hypertens Rep. 2018;20(8):64. doi:10.1007/s11906-018-0864-0.
333. Peco-Antic A, Paripovic D. Renal Hypertension and Cardiovascular Disorder in Children With Chronic Kidney Disease. Srp Arh Celok Lek. 2014;142(1-2):113-7. doi:10.2298/sarh1402113p.
334. Agarwal R, Flynn J, Pogue V, et al. Assessment and management of hypertension in patients on dialysis. J Am Soc Nephrol. 2014;25:1630-46. doi:10.1681/ASN.2013060601.
335. Drawz PE, Alper AB, Anderson AH, et al. Masked hypertension and elevated nighttime blood pressure in CKD: prevalence and association with target organ damage. Clin J Am Soc Nephrol. 2016;11:642-52.
336. Rossignol P, Massy ZA, Azizi M, et al. The double challenge of resistant hypertension and chronic kidney disease. Lancet. 2015;386:1588-98.
337. Mahmoodi BK, Matsushita K, Woodward M, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without hypertension: a meta-analysis. Lancet 2012;380:1649-61. doi:10.1016/S0140-6736(12)61272-0.
338. Kario K, Tomitani N, Kanegae H, et al. Comparative Effects of an Angiotensin II Receptor Blocker (ARB)/Diuretic vs. ARB/Calcium-Channel Blocker Combination on Uncontrolled Nocturnal Hypertension Evaluated by Information and Communication Technology-Based Nocturnal Home Blood Pressure Monitoring — The NOCTURNE Study. Circ J. 2017;81(7):948-57. doi:10.1253/circj.CJ-17-0109.
339. Tsai WC, Wu HY, Peng YS, et al. Association of intensive blood pressure control and kidney disease progression in nondiabetic patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. JAMA Intern Med. 2017;177:792-9.
340. SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood pressure control. New England Journal of Medicine. 2015;373(22):2103-16.
341. Cheung AK, Rahman M, Reboussin DM, et al. Effects of intensive BP control in CKD. J Am Soc Nephrol. 2017;28:2812-282.
342. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2021;99(3S):S1-S87.
343. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. AIPRD Study Group. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin- converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. Ann Intern Med. 2003;139:244-25.
344. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2020;383(15):1436-46. doi:10.1056/NEJMoa2024816.
345. Almagro P, Cabrera FJ, Diez J, et al. Comorbidities and short-term prognosis in patients hospitalized for acute exacerbation of COPD. The ESMI study. Chest. 2012;142(5):1126-33. doi:10.1378/chest.11-2413.
346. Park HJ, Leem AY, Lee SH, et al. Comorbidities in obstructive lung disease in Korea: data from the fourth and fifth Korean National Health and Nutrition Examination Survey. Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2015;10:1571-82. doi:10.2147/COPD.S85767.
347. Hillas G, Perlikos F, Tsiligianni I, Tzanakis N. Managing comorbidities in COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015;10:95-109. doi:10.2147/COPD.S54473.
348. Camiciottoli G, Bigazzi F, Magni C, et al. Prevalence of comorbidities according to predominant phenotype and severity of chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016;11:2229-36. doi:10.2147/COPD.S111724.
349. Rabahi MF, Pereira SA, Silva Júnior JL, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease among patients with systemic arterial hypertension without respiratory symptoms. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015;10(1):1525-9. doi:10.2147/COPD.S85588.
350. Haeusler KG, Herm J, Konieczny M, et al. Impact of chronic inflmmatory airway disease on stroke severity and long-term survival after ischemic stroke — a retrospective analysis. BMC Neurol. 2015;15:164. doi:10.1186/s12883-015-0414-1.
351. Portegies ML, Lahousse L, Joos GF, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of stroke: the Rotterdam study. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2016;193(3):251-8. doi:10.1164/rccm.201505-0962OC.
352. Kryuchkova ON, Turna EY, Martynyuk MA. Arterial hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: pathogenetic features and daily dynamics of blood. Crimean Journal of Internal Diseases. 2015;2:5-9.
353. Karoli NA, Dolishnyaya GR, Rebrov AP. 24-hour arterial stiffness values in men with different phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease concurrent with hypertension. The Clinician. 2015;9(1):37-41. (In Russ.) Кароли Н. А., Долишняя Г. Р., Ребров А. П. Суточные показатели артериальной ригидности у мужчин с различными фенотипами хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией. Клиницист. 2015;9(1):37-41.
354. Gurevich MA, Dolgova EV, Kuzmenko NA. Chronic obstructive pulmonary disease, arterial hypertension and coronary artery disease: features of pathogenesis, clinical picture and management. RMJ. 2016;16:1098-102. (In Russ.) Гуревич М. А.,

Долгова Е. В., Кузьменко Н. А. Хронические обструктивные заболевания легких, артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца: особенности патогенеза, клинической картины, терапии. РМЖ. 2016;16:1098-102.
355. Sin DD, Man SFP. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Circulation. 2003;10(7):1514-9. doi:10.1161/01.cir.0000056767.69054.b3.
356. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease in COPD. Eur Respir J. 2008;32(4):962-9. doi:10.1183/09031936.00012408.
357. Mahishale V, Angadi N, Metgudmath V, et al. Prevalence and impact of diabetes, hypertension, and cardiovascular diseases in chronic obstructive pulmonary diseases: A hospital-based cross-section study. J Transl Int Med. 2015;3(4):155-60. doi:10.1515/jtim-2015-0019.
358. Zadionchenko VS, Adasheva TV, Fedorova IV, et al. Arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease: pathogenetic parallels and clinicofunctional features. CardioSomatics. 2010;1(1):31-7. (In Russ.) Задионченко В. С., Адашева Т. В., Федорова И. В. В и др. Артериальная гипертония и хроническая обструктивная болезнь легких: патогенетические параллели и клинико-функциональные особенности. CardioСоматика. 2010;1(1):32-37. doi:10.26442/CS44959.
359. Shrikrishna D, Astin R, Kemp PR, Hopkinson NS. Renin-angiotensin system blockade: a novel therapeutic approach in chronic obstructive pulmonary disease. Clin Sci (Lond). 2012;123(8):487-98.
360. Chiu KY, Li JG, Lin Y. Calcium channel blockers for lung function improvement in asthma: A systematic review and meta-analysis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2017;119(6):518-23.e3.
361. Caldeira D, David C, Sampaio C. Tolerability of angiotensin-receptor blockers in patients with intolerance to angiotensinconverting enzyme inhibitors: a systematic review and meta-analysis. Am J Cardiovasc Drugs. 2012;12:263-77.
362. Mortensen EM, Copeland LA, Pugh MJV, et al. Impact of statins and ACE inhibitors on mortality after COPD exacerbations. Respir Res. 2009;10:45.
363. Tanaka H, Teramoto S, Oashi K, et al. Effects of candesartan on cough and bronchial hyperresponsiveness in mildly to moderately hypertensive patients with symptomatic asthma. Circulation. 2001;104(3):281-5.
364. Xie X, Atkins E, Lv J et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardio- vascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. Lancet. 2016;387:435-43.
365. Andersson C, Merie C, Jorgensen M, et al. Association of beta-blocker therapy with risks of adverse cardiovascular events and deaths in patients with ischemic heart disease undergoing noncardiac surgery: a Danish nationwidecohort study. JAMA Intern Med. 2014;174:336-44.
366. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42(36):3599-726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
367. Writing Committee Members; ACC/AHA Joint Committee Members. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. J Card Fail. 2022;28(5):e1-e167. doi:10.1016/j.cardfail.2022.02.010.
368. Shah RV, Akshay SD, Givertz MM. The effect of renin-angiotensin system inhibitors on mortality and heart failure hospitalization in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis., Journal of cardiac failure 16.3(2010):260-7.
369. Zhang H, Huang T, Shen W, et al. Efficacy and safety of sacubitril-valsartan in heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. ESC Heart Fail. 2020;7(6):3841-50. doi:10.1002/ehf2.12974.
370. Berbenetz NM, Mrkobrada M. Mineralocorticoid receptor antagonists for heart failure: systematic review and meta-analysis. BMC Cardiovasc Disord. 2016;16(1):246. doi:10.1186/s12872-016-0425-x.
371. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular outcomes and mortality: 14 — effects of different classes of antihypertensive drugs in older and younger patients: overview and meta-analysis., J Hypertens. 2018;36(8):1637-47. doi:10.1097/HJH.0000000000001777.
372. Packer M, Carson P, Elkayam U, et al. Effect of amlodipine on the survival of patients with severe chronic heart failure due to a nonischemic cardiomyopathy: results of the PRAISE-2 study (prospective randomized amlodipine survival evaluation 2). JACC: Heart Failure. 2013;1(4):308-14. doi:10.1016/j.jchf.2013.04.004.
373. Cohn JN, Ziesche S, Smith R, et al. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. Vasodilator — Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. Circulation. 1997;96 (3):856-63.
374. Goldstein RE, Boccuzzi SJ, Cruess D, Nattel S. Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. The Adverse Experience Committee; and the Multicenter Diltiazem, Postinfarction Research Group. Circulation. 1991;83:52-60.
375. Cohn JN, Pfeffer MA, Rouleau J, et al. MOXCON Investigators. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON). Eur J Heart Fail. 2003;5:659-67.
376. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). ALLHAT Collaborative Research Group. JAMA. 2000;283(15):1967-75. Erratum in: JAMA 2002;288(23):2976.
377. Dorszewski A, Göhmann E, Dorszewski B, et al. Vasodilation by urapidil in the treatment of chronic congestive heart failure in addition to angiotensin-converting enzyme inhibitors is not beneficial: results of a placebo-controlled, double-blind study. J Card Fail. 1997;3(2):91-6. doi:10.1016/s1071-9164(97)90040-3.
378. Bayliss J, Norell MS, Canepa-Anson R, et al. Clinical importance of the renin-angiotensin system in chronic heart failure: double blind comparison of captopril and prazosin. Br Med J (Clin Res Ed). 1985;290:1861-5.
379. Faris R, Flather M, Purcell H, et al. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomized controlled trials. Int J Cardiol. 2002;82:149-58.
380. Faris RF, Flather M, Purcell H, et al. Diuretics for heart failure. Cochrane Database Syst Rev. 2012;2:CD003838.
381. Mc Causland FR, Lefkowitz MP, Claggett B, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition and Renal Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Circulation. 2020;142(13):1236-45. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.0.
382. Solomon SD, Vaduganathan M, L Claggett B, et al. Sacubitril/Valsartan Across the Spectrum of Ejection Fraction in Heart Failure. Circulation. 2020;141(5):352-61. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044586.

383. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, et al. Beta-blockers in Heart Failure Collaborative Group. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis, of double-blind randomized trials. Eur Heart J. 2018;39:26-35.
384. Lund LH, Claggett B, Liu J, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across, the entire ejection fraction spectrum. Eur J Heart Fail. 2018;20:1230-9.
385. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, et al. TOPCAT Investigators. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart, failure with preserved ejection fraction. Eur Heart J. 2016;37:455-62.
386. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al; DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2022;387(12):1089-98. doi:10.1056/NEJ.
387. Anker SD, Butler J, Packer M. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. Reply. N Engl J Med. 2022;386(21):e57. doi:10.1056/NEJMc2118470.
388. Lin Y, Cai Z, Yuan J, et al. Effect of pharmacological treatment on outcomes of heart failure with preserved ejection fraction: an updated systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. Cardiovasc Diabetol. 2022;21(1):237. doi:10.1186/s12933-022-01679-2.
389. Cardoso R, Graffunder FP, Ternes CMP, et al. SGLT2 inhibitors decrease cardiovascular death and heart failure hospitalizations in patients with heart failure: A systematic review and meta-analysis. EClinicalMedicine. 2021;36:100933. doi:10.1016/j.eclinm.2021.100933.
390. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al.; TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2014;370(15):1383-92. doi:10.1056/NEJMoa1313731.
391. Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Association of Natriuretic Peptides With Cardiovascular Prognosis in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Secondary Analysis of the TOPCAT Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiol. 2018;3(10):1000-5. doi:10.1001/jamacardio.2018.2568.
392. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. Eur Heart J. 2006;27:2338-45.
393. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. Lancet. 2003;362(9386):777-81. doi:10.1016/S0140-6736(03)14285-7.
394. Martin N, Manoharan K, Thomas J, et al. Beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin aldosterone system for chronic heart failure with preserved ejection fraction. Cochrane Database Syst Rev 2018;6:CD012721.
395. Hernandez AF, Hammill BG, O'Connor CM, et al. Clinical effectiveness of beta-blockers in heart failure: findings from the OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with, Heart Failure) Registry. J Am Coll Cardiol. 2009;53(2):184-92.
396. Soliman EZ, Ambrosius WT, Cushman WC, et al.; SPRINT Research Study Group. Effect of Intensive Blood Pressure Lowering on Left Ventricular Hypertrophy in Patients With Hypertension: SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial). Circulation. 2017;136(5):440-50. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028441. Erratum in: Circulation. 2017;136(5):e136.
397. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. Am J Med. 2003;115(1):41-6. doi:10.1016/s0002-9343(03)00158-x.
398. Gorieva ShB, Rogoza AN. Accuracy of blood pressure measurement with a constant form of atrial fibrillation. breast cancer. RMJ. 2013;21(12):629-33. (In Russ.) Гориева Ш. Б., Рогоза А. Н. Точность измерения артериального давления при постоянной форме фибрилляции предсердий. РМЖ. 2013;21(12):629-33.
399. Verberk WJ. Atrial fibrillation and 24-h ambulatory blood pressure pattern. J Clin Hypertens (Greenwich). 2022;24(7):848-50. doi:10.1111/jch.14522.
400. Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(7):4594. (In Russ.) Аракелян М. Г., Бокерия Л. А., Васильева Е. Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):4594. doi:10.15829/1560-4071-2021-4594.
401. Arima H, Chalmers J, Woodward M, et al. PROGRESS Collaborative Group. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. J Hypertens 2006;24:1201-8.
402. Wang JG, Staessen JA, Li Y, et al. Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. Stroke. 2006;37(7):1933-40. doi:10.1161/01.STR.0000227223.90239.13.
403. Lane D. A., Lip G. Y. H. Treatment of hypertension in peripheral arterial disease. Cochrane database of systematic reviews. 2009;(4):CD003075. doi:10.1002/14651858.CD003075.pub2. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2013;12:CD003075.
404. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, et al. PHYLLIS Investigators. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS–a randomized double-blind trial. Stroke. 2004;35:2807-12.
405. Rodriguez-Luna D, Pineiro S, Rubiera M, et al. Impact of blood pressure changes and courseon hematoma growth in acute intracerebral hemorrhage. Eur J Neurol. 2013;20:1277-83.
406. Sakamoto Y, Koga M, Yamagami H, et al. Systolic blood pressure afterintravenous antihypertensive treatment and clinical outcomes in hyperacute intracerebral hemorrhage: the stroke acute management with urgent risk-factorassessment and improvement, intracerebral hemorrhage study. Stroke. 2013;44:1846-51.
407. Anderson CS, Heeley E, Huang Y, et al. INTERACT2Investigators. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. N Engl J Med. 2013;368:2355-65.
408. Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG, et al. Intensive blood-pressure lowering in patients with acute cerebral hemorrhage. N Engl J Med. 2016;375:1033-43.
409. Tsivgoulis G, Katsanos AH, Butcher KS, et al. Intensive blood pressure reduction in acute intracerebral hemorrhage: a meta-analysis. Neurology. 2014;83:1523-9.
410. Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, et al.; European Stroke Organisation. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. Int J Stroke. 2014;9(7):840-55. doi:10.1111/ijs.12309.
411. Hemphill JC 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, et al.; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American

Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2015;46(7):2032-60. doi:10.1161/STR.0000000000000069.
412. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al.; American Heart Association Stroke Council. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2018;49(3):e46-e110. doi:10.1161/STR.0000000000000158.
413. Lee M, Ovbiagele B, Hong KS, et al. Effectof blood pressure lowering in early ischemic stroke: meta-analysis. Stroke. 2015;46:1883-9.
414. Zhao R, Liu FD, Wang S, et al. Blood pressure reduction in the acute phase of an ischemic stroke does not improve short- or long-term dependency or mortality: a meta-analysis of current literature. Medicine(Baltimore). 2015;94:e896.
415. Ahmed N, Wahlgren N, Brainin M, et al. Relationship of blood pressure, antihypertensive therapy, and outcome in ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: retrospective analysis from Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-International, StrokeThrombolysis Register (SITS-ISTR). Stroke. 2009;40:2442-9.
416. Wu W, HuoX, ZhaoX, et al. Relationship between blood pressure and outcomes in acute ischemic stroke patients administered lytic medication in the TIMS-China Study. PLoS One. 2016;11:e0144260.
417. White CL, Szychowski JM, Pergola PE, et al. Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes Study Investigators. Can blood pressure be lowered safely in older adults with lacunar stroke? The Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes study, experience. J Am Geriatr Soc. 2015;63:722-9.
418. Garrison SR, Kolber MR, Korownyk CS et al. Blood pressure targets for hypertension in older adults. Cochrane Database Syst Rev. 2017;8(8):CD011575. doi:10.1002/14651858.CD011575.pub2.
419. Webb AJ, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2010;375(9718):906-15. doi:10.1016/S0140-6736(10)60235-8.
420. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet. 2001;358(9287):1033-41. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06178-5. Erratum in: Lancet 2001;358(9292):1556. Erratum in: Lancet 2002;359(9323):2120.
421. Linhartová K, Filipovský J, Čerbák R, et al. Severe aortic stenosis and its association with hypertension: analysis of clinical and echo cardiographic parameters. Blood Press. 2007;16:122-8.
422. Bermejo J. The effects of hypertension on aortic valve stenosis. Heart. 2005;91:280-2.
423. Lindman BR, Otto CM. Time to treat hypertension in patients with aortic stenosis. Circulation. 2013;128:1281-3.
424. Rahimi K, Mohseni H, Kiran A, et al. Elevated blood pressure and risk of aortic valve disease: a cohort analysis of 5.4 million UK adults. Eur Heart J. 2018;39:3596-603.
425. Tastet L, Capoulade R, Clavel MA, et al. Systolic hyper tension and progression of aortic valve calcification in patients with aortic stenosis: results from the PROGRESSA study. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2017;18:70-8.
426. de Simone G, Izzo R, Aurigemma GP, et al. Cardiovascular risk in relation to a new classification of hypertensive left ventricular geometric abnormalities. J Hypertens. 2015;33:745-54.
427. Rieck ÅE, Cramariuc D, Boman K, et al. Hypertension in aortic stenosis. Hypertension. 2012;60:90-7.
428. Nielsen OW, Sajadieh A, Sabbah M, et al. Assessing optimal blood pressure in patients with asymptomatic aortic valve sten osis: the Simvastatin Ezetimibe in Aortic Stenosis Study (SEAS). Circulation. 2016;134:455-68.
429. Nadir MA, Wei L, Elder DHJ, et al. Impact of renin-angiotensin system blockade therapy on outcome in aortic stenosis. J Am Coll Cardiol. 2011;58:570-6.
430. Bang CN, Greve AM, Køber L, et al. Renin–angiotensin system inhibition is not associated with increased sudden cardiac death, cardiovascular mortality or all-cause mortality in patients with aortic stenosis. Int J Cardiol. 2014;175:492-8.
431. Mancusi C, de Simone G, Brguljan Hitij J, et al. Management of patients with combined arterial hypertension and aortic valve sten osis: a consensus document from the Council on Hypertension and Council on Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology, the European Association of Cardiovasc. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2021;7:242-50.
432. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2022;43:561-632.
433. Imaeva AE, Kapustina AV, Balanova YuA, et al. Do childhood conditions of life influence cognition at adult age? Russian Journal of Cardiology. 2018;(6):147-51. (In Russ.) Имаева А. Э., Капустина А.В, Баланова Ю. А. и соавт. Влияют ли условия жизни в детстве на когнитивную функцию в зрелом возрасте? Российский кардиологический журнал. 2018;(6):147-51 doi:10.15829/1560-4071-2018-6-147-151.
434. Walker KA, Sharrett AR, Wu A, et al. Association of midlife to late-life blood pressure patterns with incident dementia. JAMA. 2019;322:535-45.
435. Benetos A, Rossignol P, Cherubini A, et al. Polypharmacy in the aging patient: management of hypertension in octogenarians. JAMA. 2015;314:170-80.
436. Nilsson SE, Read S, Berg S, et al. Low systolic blood pressure is associated with impaired cognitive function in the oldest old: longitudin al observations in a population-based sample 80 years and older. Aging Clin Exp Res. 2007;19:41-7.
437. Iadecola C, Gottesman RF. Neurovascular and cognitive dysfunction in hypertension. Circ Res. 2019;124:1025-44.
438. Levi Marpillat N, Macquin-Mavier I, Tropeano AI, et al. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia. J Hypertens. 2013;31:1073-82.
439. Ding J, Davis-Plourde KL, Sedaghat S, et al. Antihypertensive medications and risk for incident dementia and Alzheimer's dis ease: a meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies. Lancet Neurol. 2020;19:61-70.
440. Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, et al. Effect of intensive vs standard blood pressure control on probable dementia. JAMA. 2019;321:553-61.
441. Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (syst-eur) study. Arch Intern Med. 2002;162:2046-52.
442. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. Arch Intern Med. 2003;163:1069-75.
443. van Middelaar T, van Vught LA, van Charante EPM, et al. Lower dementia risk with different classes of antihypertensive medication in older patients. J Hypertens. 2017;35:2095-101.
444. Tully PJ, Hanon O, Cosh S, Tzourio C. Diuretic antihypertensive drugs and incident dementia risk. J Hypertens. 2016;34:1027-35. doi:10.1097/HJH.0000000000000868.

445. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2023 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2023;147:e93-e621. doi:10.1161/CIR.0000000000001123.
446. Jones NR, Taylor CJ, Hobbs FDR, et al. Screening for atrial fibrillation: a call for evidence. Eur Heart J. 2020;41:1075-85. doi:10.1093/eurheartj/ehz834.
447. Diederichsen S., Haugan KJ., Kronborg C, et al. Comprehensive Evaluation of Rhythm Monitoring Strategies in Screening for Atrial Fibrillation: Insights From Patients at Risk Monitored Long Term With an Implantable Loop Recorder. Circulation. 2020;14:1510-22. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044407.
448. Himmelreich JCL, Veelers L, Lucassen WAM, et al. Prediction models for atrial fibrillation applicable in the community: a systematic review and meta-analysis. Europace. 2020;22:684-94. doi:0.1093/europace/euaa005.
449. Fox KAA, Lucas JE, Pieper KS, et al. GARFIELD-AF Investigators. Improved risk stratification of patients with atrial fibrillation: an integrated GARFIELD-AF tool for the prediction of mortality, stroke and bleed in patients with and without anticoagulation. BMJ Open. 2017;7: e017157. doi:10.1136/bmjopen-2017-017157.
450. Ruddox V, Sandven I, Munkhaugen J, et al. Atrial fibrillation and the risk for myocardial infarction, all-cause mortality and heart failure: A systematic review and meta-analysis. Eur J Prev Cardiol. 2017;24:1555-66. doi:10.1177/2047487317715760.
451. Gómez-Outes A, Lagunar-Ruíz J, Terleira-Fernández A-I, et al. Causes of Death in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. JACC. 2016;68:2508-21. doi:10.1016/j.jacc.2016.09.944.
452. Modi R, Patted SV, Halkati PC, et al. CHA2DS2-VASc-HSF score — New predictor of severity of coronary artery disease in 2976 patients. Int J Cardiol. 2017;228:1002-6. doi:10.1016/j.ijcard.2016.10.093.
453. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GYH. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: a report from the Swedish atrial fibrillation cohort study. Circulation. 2012;125:2298-307. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.055079.
454. Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. Europace. 2021;23:1612-76. doi:10.1093/europace/euab065.
455. Barkas F, Liberopoulos E, Klouras E, et al. Correlation between the CHADS2, CHA2DS2-VASC scores and the incidence of cardiovascular disease in individuals without atrial fibrilation and their comparison with hellenic score and ASCVD risk. Atherosclerosis. 2017;263:E173. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.553.
456. Siddiqi TJ, Usman MS, Shahid I, et al. Utility of the CHA2DS2-VASc score for predicting ischaemic stroke in patients with or without atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. Eur J Prev Cardiol. 2022;29:625-31. doi:10.1093/eurjpc/zwab018.
457. Loukianov MM, Boytsov SA, Yakushin SS, et al. Diagnostics, treatment, associated cardiovascular and concomitant non-cardiac diseases in patients with diagnosis of “atrial fibrillation” in real outpatient practice (according to data of registry of cardiovascular diseases, RECVASA). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2014;10(4):366-77. (In Russ.) Бойцов С. А., Лукьянов М. М., Якушин с соавт. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом "фибрилляция предсердий" в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным Регистра КардиоВАскулярных ЗАболеваний РЕКВАЗА). Рациональная фармакотерапия в кардиологии, 2014, 4: 366-77. doi:10.20996/1819-6446-2014-10-4-366-377.
458. Stepina EV, Lukyanov MM, Bichurina MA, et al. Prescription of medications influencing prognosis in atrial fibrillation with arterial hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure, by the registry REKVAZA-CLINIC. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(2):33-8. (In Russ.) Степина Е. В., Лукьянов М. М., Бичурина М. А. с соавт. Назначение медикаментозной терапии, влияющей на прогноз у больных с фибрилляцией предсердий в сочетании с артериальной гипертонией, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью по данным регистра РЕКВАЗА-КЛИНИКА. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(2):33-8. doi:10.15829/1728-8800-2017-2-33-38.
459. Loukianov MM, Martsevich SYu, Mareev YuV, et al. Patients with a Combination of Atrial Fibrillation and Chronic Heart Failure in Clinical Practice: Comorbidities, Drug Treatment and Outcomes. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2021;17(6):816-24. (In Russ.) Лукьянов М. М., Марцевич С. Ю., Мареев Ю. В. и др. Больные с сочетанием фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности в клинической практике: сопутствующие заболевания, медикаментозное лечение и исходы. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2021;6:816-24. doi:10.20996/1819-6446-2021-12-05.
460. Warlow C, Sudlow C, Dennis M, et al. Stroke. Lancet. 2003;362(9391):1211-24. doi:10.1016/S0140-6736(03)14544-8.
461. Martsevich SYu, Kutishenko NP, Suvorov AYu, et al. Characteristics of patients with cerebral stroke or transient ischemic attack, included into the LIS-2 register (Lyubertsy study of mortality in patients after stroke). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2015;11(1):18-24. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Суворов А. Ю. и др. Характеристика пациентов с мозговым инсультом или транзиторной ишемической атакой, включенных в регистр ЛИС-2 (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговой инсульт). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2015;11(1):18-24. doi:10.20996/1819-6446-2015-11-1-18-24.
462. de Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ, Bouter LM. How to measure comorbidity. a critical review of available methods. J Clin Epidemiol. 2003;56(3):221-9.
463. Goldstein LB, Samsa GP, Matchar DB, Horner RD. Charlson Index comorbidity adjustment for ischemic stroke outcome studies. Stroke. 2004;35(8):1941-5.
464. Kim J, Keshavjee S, Atun R. Trends, patterns and health consequences of multimorbidity among South Korea adults: Analysis of nationally representative survey data 2007-2016. J Glob Health. 2020;10(2):020426.
465. Carod-Artal FJ, Casanova Lanchipa JO, Cruz Ramírez LM, et al. Stroke subtypes and comorbidity among ischemic stroke patients in Brasilia and Cuenca: a Brazilian-Spanish cross-cultural study. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2014;23(1):140-7.
466. Al Alawi AM, Al Busaidi I, Al Shibli E, et al. Health outcomes after acute ischemic stroke:retrospective and survival analysis from Oman. Ann Saudi Med. 2022;42(4):269-75.
467. Bergman EM, Henriksson KM, Åsberg S, et al. National registry-based case-control study: comorbidity and stroke in young adults. Acta Neurol Scand. 2015;131(6):394-9.

468. Magwood GS, White BM, Ellis C. Stroke-Related Disease Comorbidity and Secondary Stroke Prevention Practices Among Young Stroke Survivors. J Neurosci Nurs. 2017;49(5):296-301.
469. Hong Y, Tang HR, Ma M, et al. Multiple sclerosis and stroke: a systematic review and meta-analysis. BMC Neurol. 2019;19(1):139.
470. Kivimäki M, Kuosma E, Ferrie JE, et al. Overweight, obesity, and risk of cardiometabolic multimorbidity: pooled analysis of individual-level data for 120 813 adults from 16 cohort studies from the USA and Europe. Lancet Public Health. 2017;2(6):e277-e285.
471. MacIntosh BJ, Cohen E, Colby-Milley J, et al. Diabetes Mellitus Is Associated With Poor In-Hospital and Long-Term Outcomes in Young and Midlife Stroke Survivors. J Am Heart Assoc. 2021;10(14):e019991.
472. Ouk M, Wu CY, Colby-Milley J, et al. Depression and Diabetes Mellitus Multimorbidity Is Associated With Loss of Independence and Dementia Poststroke. Stroke. 2020;51(12):3531-40.
473. Ding R, Zhu D, Ma Y, et al. Comparison of health service use and costs in stroke with and without comorbidities: a cross-sectional analysis using China urban medical claims data. BMJ Open. 2020;10(12):e037032. doi:10.1136/bmjopen-2020-037032.
474. Si Y, Xiao X, Xiang S, et al. Mortality-specific comorbidity among inpatients with ischemic stroke in West China. Acta Neurol Scand. 2019;140(2):100-6.
475. Barow E, Probst AC, Pinnschmidt H, et al. Effect of Comorbidity Burden and Polypharmacy on Poor Functional Outcome in Acute Ischemic Stroke. Clin Neuroradiol. 2023;33(1):147-54.
476. Falsetti L, Viticchi G, Tarquinio N, et al. Charlson comorbidity index as a predictor of in-hospital death in acute ischemic stroke among very old patients: a single-cohort perspective study. Neurol Sci. 2016;37(9):1443-8.
477. She R, Yan Z, Hao Y, et al. Comorbidity in patients with first-ever ischemic stroke: Disease patterns and their associations with cognitive and physical function. Front Aging Neurosci. 2022;14:887032.
478. Katsanos AH, Palaiodimou L, Zand R, et al. The Impact of SARS-CoV-2 on Stroke Epidemiology and Care: A Meta-Analysis. Ann Neurol. 2021;89(2):380-8.
479. Sennfält S, Pihlsgård M, Petersson J, et al. Long-term outcome after ischemic stroke in relation to comorbidity — An observational study from the Swedish Stroke Register (Riksstroke). Eur Stroke J. 2020;5(1):36-46.
480. Bar B, Hemphill JC 3rd. Charlson comorbidity index adjustment in intracerebral hemorrhage. Stroke. 2011;42(10):2944-6.
481. Hall RE, Porter J, Quan H, Reeves MJ. Developing an adapted Charlson comorbidity index for ischemic stroke outcome studies. BMC Health Serv Res. 2019;19(1):930.
482. Denti L, Artoni A, Casella M, et al. Validity of the modified Charlson Comorbidity Index as predictor of short-term outcome in older stroke patients. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2015;24(2):330-6.
483. Corraini P, Szépligeti SK, Henderson VW, et al. Comorbidity and the increased mortality after hospitalization for stroke: a population-based cohort study. J Thromb Haemost. 2018;16(2):242-52.
484. Chao TF, Lip GYH, Liu CJ, et al. Relationship of Aging and Incident Comorbidities to Stroke Risk in Patients With Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2018;71(2):122-32.
485. Proietti M, Esteve-Pastor MA, Rivera-Caravaca JM, et al. Relationship between multimorbidity and outcomes in atrial fibrillation. Exp Gerontol. 2021;153:111482.
486. Singleton MJ, Imtiaz-Ahmad M, Kamel H, et al. Association of Atrial Fibrillation Without Cardiovascular Comorbidities and Stroke Risk: From the REGARDS Study. J Am Heart Assoc. 2020;9(12):e016380.
487. Ageeva LI, Alexandrova GA, Golubev NA, et al. Healthcare in Russia 2021. Stat.sat. Rosstat. M., 2021. 171 p. (In Russ.) Агеева Л. И., Александрова Г. А., Голубев Н. А. и др. Здравоохранение в России 2021. Стат.сб. Росстат. М., 2021. 171 с.
488. Wilmot KA, O'Flaherty M, Capewell S, et al. Coronary heart disease mortality declines in the United States from 1979 through 2011: Evidence for stagnation in young adults, especially women. Circulation. 2015;132(11):997-1002. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015293.
489. Andreenko EYu, Lukyanov MM, Yakushin SS, et al. Early cardiovascular multimorbidity in out- and in-patient care: age characteristics and medication therapy (data from the REKVAZA and REKVAZA-CLINIC registries). Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(5):2672. (In Russ.) Андреенко Е. Ю., Лукьянов М. М., Якушин С. С. с соавт. Ранняя кардиоваскулярная мультиморбидность в амбулаторной и госпитальной практике: возрастные характеристики и медикаментозное лечение пациентов (данные регистров РЕКВАЗА и РЕКВАЗА-КЛИНИКА). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(5):2672. doi:10.15829/1728-8800-2020-2672.
490. Violan C, Foguet-Boreu Q, Flores-Mateo G, et al. Prevalence, determinants and patterns of multimorbidity in primary care: A systematic review of observational studies. The Public Library of Science. 2014;9(7):e102149. doi:10.1371/journal.pone.0102149.
491. Marengoni A, Fratiglioni L. Disease clusters in older adults: Rationale and need for investigation. Journal of the American Geriatrics Society. 2011;59(12):2395-6. doi:10.1111/j.1532-5415.2011.03687.x.
492. Espeland MA, Crimmins EM, Grossardt BR, et al. Clinical trials targeting aging and age-related multimorbidity. The Journals of Gerontology Series A Biological Sciences and Medical Sciences. 2017;72(3):355-61. doi:10.1093/gerona/glw220.
493. Lazebnik LB, Vertkin AL, Konev YuV, et al. Aging: a professional medical approach (National guidelines). Moscow: Eksmo, 2014. 320 p. (In Russ.) Лазебник Л. Б., Верткин А. Л., Конев Ю. В. и др. Старение: профессиональный врачебный подход (Национальное руководство). М.: Эксмо, 2014. 320 с.
494. Rocca WA, Boyd CM, Grossardt BR, et al. Prevalence of multimorbidity in a geographically defined American population: Patterns by age, sex, and race/ethnicity. Mayo Clinic Proceedings. 2014;89(10):1336-49. doi:10.1016/j.mayocp.2014.07.010
495. Andersson C, Vasan RS. Epidemiology of cardiovascular disease in young individuals. Nature Reviews. Cardiology. 2018;(15):230-40. doi:10.1038/nrcardio.2017.154.
496. Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4076. (In Russ.) Клинические рекомендации 2020. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4076. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4076.
497. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). Russian Journal of Cardiology. 2020;25(2):3757. (In Russ.) 2019 Рекомендации ESC по диагностике и лечению хронического коронар-

ного синдрома. Российский кардиологический журнал. 2020;25(2):3757. doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3757.
498. 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.
499. Wong CM, Hawkins NM, Petrie MC, et al.; MAGGIC Investigators. Heart failure in younger patients: the Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). Eur Heart J. 2014;35(39):2714-21. doi:10.1093/eurheartj/ehu216.
500. Singer L, Green M, Rowe F, et al. Social determinants of multimorbidity and multiple functional limitations among the ageing population of England, 2002-2015. SSMPopul health. 2019;8:100413.
501. Andreenko EYu, Loukianov MM, Yakushin SS, et al. Patients with Premature Cardiovascular Diseases in Ambulatory Practice: Demographic Characteristics, Risk Factors and Adherence to the Medical Therapy (Data of RECVASA Registry). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2020;16(2):258-65. (In Russ.) Андреенко Е. Ю., Лукьянов М. М., Якушин С. С. и др Больные с ранним развитием сердечно-сосудистых заболеваний в амбулаторно-поликлинической практике: демографические характеристики, факторы риска и приверженность медикаментозному лечению (данные регистра РЕКВАЗА). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2020;16(2):258-65. doi:10.20996/1819-6446-2020-04-12.
502. Andreenko EYu, Lukyanov MM, Yakushin SS, et al. Young ambulatory patients with cardiovascular diseases: age and gender characteristics, comorbidity, medication and outcomes (according to RECVASA register). Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(6):99-106. (In Russ.) Андреенко Е. Ю., Лукьянов М. М., Якушин С. С. и др Больные с ранним развитием сердечно-сосудистых заболеваний в амбулаторной практике: возрастные и гендерные характеристики, коморбидность, медикаментозное лечение и исходы (данные регистра РЕКВАЗА). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(6):99-106 doi:10.15829/1728-8800-2019-6-99-106.
503. Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(6):4-11. (In Russ.) Муромцева Г. А., Концевая А. В., Константинов В. В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4-11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
504. Martsevich SYu, Semenova YuV, Kutishenko NP, et al. Assessment of patients compliance for ambulatory institutions visits and its influence on the quality of treatment before development of acute coronary syndrome, by the LIS-3 registry. Russian Journal of Cardiology. 2016;(6):55-60. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Семенова Ю. В., Кутишенко Н. П. и др Оценка приверженности пациентов к посещению лечебно-профилактических учреждений и ее влияния на качество терапии до развития острого коронарного синдрома в рамках регистра ЛИС-3. Российский кардиологический журнал. 2016;(6):55-60. doi:10.15829/1560-4071-2016-6-55-60.
505. Booth FW, Roberts CK, Laye MJ. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. Compr Physiol. 2012;2:1143-211. doi:10.1002/cphy.c110025.
506. Foster HME, Celis-Morales CA, Nicholl BI, et al. The effect of socioeconomic deprivation on the association between an extended measurement of unhealthy lifestyle factors and health outcomes: a prospective analysis of the UK Biobank cohort. Lancet Public Health. 2018;3(12):e576-e585. doi:10.1016/S2468-2667(18)30200-7.
507. Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. Kardiologiia. 2021;61(4):4-14. (In Russ.) Поляков ДС, Фомин ИВ, Беленков ЮН и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. Кардиология. 2021;61(4):4-14. doi:10.18087/cardio.2021.4.n1628.
508. Loukianov MM, Kozminsky AN, Martsevich SY, et al. Patients with combination of chronic heart failure, hypertension and history of myocardial infarction: Clinical and anamnestic characteristics, administration of ace inhibitors, angiotensin receptor blockers, β-blockers and adherence to the drug therapy. Ration Pharmacother Cardiol. 2017;13(2):207-12. (In Russ.) Лукьянов М. М., Козминский А. Н., Марцевич С. Ю. и др. Больные с сочетанием хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертонии и перенесенного ранее инфаркта миокарда: клинико-анамнестические характеристики и практика назначения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина и β-адреноблокаторов, приверженность лечению (данные амбулаторного регистра РЕКВАЗА). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(2):207-12. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-2-207-212.
509. Russian Society of Cardiology (RSC) 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО) Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
510. Mareev VYu, Mareev Yu V. Role of heart rate in mechanisms of compensation and decompensation in CHF patients with sinus rhythm and atrial fibrillation and methods for safe and efficient control of heart rhythm. Part 2. Atrial fibrillation. Kardiologiia. 2017;57(2S):351-66. (In Russ.) Мареев В. Ю., Мареев Ю. В. Роль ЧСС в механизмах компенсации и декомпенсации у больных с ХСН при синусовом ритме и фибрилляции предсердий и методы безопасного и эффективного контроля сердечного ритма. Часть 2. Фибрилляция предсердий. Кардиология. 2017;57(2S):351-66. doi:10.18087/cardio.2401.
511. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med. 2020;383(15):1413-24. doi:10.1056/nejmoa2022190.
512. Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologiia. 2018;58(6S):8-158. (In Russ.) Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т. и др. Клинические рекомендации ОССН — РКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (хсн) и острая декомпенсированная (одсн). Диагностика, профилактика

и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8-158. doi:10.18087/cardio.2475.
513. Zamorano JL, Anastasakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2014;35(39):2733-79. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHU284.
514. Belenkov YuN, Arutyunov GP, Mareev VYu, et al. Prospects for use of Vericiguat in HFrEF: Implications of VICTORIA Trial Results. Advisory Board Summary. Kardiologiia. 2023;63(4):3-10. (In Russ.) Беленков Ю. Н., Арутюнов Г. П., Мареев В. Ю. и др. Перспективы применения верицигуата при хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса: значение результатов исследования VICTORIA. Резолюция Совета экспертов. Кардиология. 2023;63(4):3-10. doi:10.18087/CARDIO.2023.4.N2403.
515. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2020;382(20):1883-93. doi:10.1056/NEJMoa1915928.
516. Kotecha D, Gill SK, Flather MD, et al.; Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Impact of Renal Impairment on Beta-Blocker Efficacy in Patients With Heart Failure. J Am Coll Cardiol. 2019;74(23):2893-904. doi:10.1016/j.jacc.2019.09.059. Erratum in: J Am Coll Cardiol. 2020;75(13):1615.
517. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2022;79(17):e263-e421. doi:10.1016/j.jacc.2021.12.012.
518. Ferrari R, Ford I, Greenlaw N, et al. Geographical variations in the prevalence and management of cardiovascular risk factors in outpatients with CAD: Data from the contemporary CLARIFY registry. Eur J Prev Cardiol. 2015;22(8):1056-65. doi:10.1177/2047487314547652.
519. Kontsevaya A, Sabgaida T, Ivanova A, et al. How has the management of acute coronary syndrome changed in the Russian Federation during the last 10 years? Health Policy. 2017;121(12):1274-9. doi:10.1016/j.healthpol.2017.09.018.
520. Mareev VYu, Begrambekova YuL, Mareev YuV, et al. Iron deficiency in Russia heart failure patients. Observational cross-sectional multicenter study. Kardiologiia. 2022;62(5):4-8. (In Russ.) Мареев ВЮ, Беграмбекова ЮЛ, Мареев ЮВ и др. Iron deficiency in Russia heart failure patients. Observational cross-sectional multicenter study. Kardiologiia. 2022;62(5):4-8. doi:10.18087/CARDIO.2022.5.N2083.
521. Arutyunov AG, Dragunov DO, Arutyunov GP, et al. The first open study of acute decompensation syndrome of heart failure and concomitant diseases in the Russian Federation. The ORACLE-RF Independent Register. Kardiologiia. 2015;55(5):12-21. (In Russ.) Арутюнов АГ, Драгунов ДО, Арутюнов ГП и др. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ. Кардиология. 2015;55(5):12-21.
522. Harjai KJ, Solis S, Prasad A, Loupe J. Use of aspirin in conjunction with angiotensin-converting enzyme inhibitors does not worsen long-term survival in heart failure. Int J Cardiol. 2003;88(2-3):207-14. doi:10.1016/S0167-5273(02)00401-1.
523. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, et al. Coronary-Artery Bypass Surgery in Patients with Ischemic Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2016;374(16):1511-20. doi:10.1056/NEJMoa1602001.
524. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A Comparison of Rate Control and Rhythm Control in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2002;347(23):1825-33. doi:10.1056/NEJMoa021328.
525. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. N Engl J Med. 2002;347(23):1834-40. doi:10.1056/NEJMoa021375.
526. Chaterjee S, Sardar P, Lichstein E, et al. Pharmacologic Rate versus Rhythm-Control Strategies in Atrial Fibrillation: An Updated Comprehensive Review and Meta-Analysis. Pacing Clin Electrophysiol. 2013;36(1):122-33. doi:10.1111/j.1540-8159.2012.03513.x.
527. Roy D, Talajic M, Nattel S, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. N Engl J Med. 2008;358(25):2667-77. doi:10.1056/NEJMoa0708789.
528. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2020;383(14):1305-16. doi:10.1056/NEJMOA2019422.
529. Packer DL, Prutkin JM, Hellkamp AS, et al. Impact of implantable cardioverter-defibrillator, amiodarone, and placebo on the mode of death in stable patients with heart failure: analysis from the sudden cardiac death in heart failure trial. Circulation. 2009;120(22):2170-6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.853689.
530. Packer DL, Piccini JP, Monahan KH, et al. Ablation Versus Drug Therapy for Atrial Fibrillation in Heart Failure: Results From the CABANA Trial. Circulation. 2021;143(14):1377-90. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050991.
531. Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, et al. Ablation Versus Amiodarone for Treatment of Persistent Atrial Fibrillation in Patients With Congestive Heart Failure and an Implanted DeviceCLINICAL PERSPECTIVE. Circulation. 2016;133(17):1637-44. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019406.
532. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. N Engl J Med. 2018;378(5):417-27. doi:10.1056/NEJMOA1707855.
533. Parkash R, Wells G, Rouleau J, et al. A randomized ablation-based atrial fibrillation rhythm control versus rate control trial in patients with heart failure and high burden atrial fibrillation: The RAFT-AF trial rationale and design. Am Heart J. 2021;234:90-100. doi:10.1016/j.ahj.2021.01.012.
534. Marrouche NF, Brachmann J. Catheter ablation versus standard conventional treatment in patients with left ventricular dysfunction and atrial fibrillation (CASTLE-AF) — study design. Pacing Clin Electrophysiol. 2009;32(8):987-94. doi:10.1111/j.1540-8159.2009.02428.x.
535. Mareev VYu, Gilyarevskiy SR, Mareev YuV, et al. Position Paper. The role of iron deficiency in patients with chronic heart failure and current corrective approaches. Kardiologiia. 2020;60(1):99-106. (In Russ.) Мареев В. Ю., Гиляревский С. Р., Мареев Ю. В. и др. Согласованное мнение экспертов по поводу роли дефицита железа у больных с хронической сердечной недостаточностью, а также о современных подходах к его коррекции. Кардиология. 2020;60(1):99-106. doi:10.18087/cardio.2020.1.n961.
536. Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, et al. Effect of oral iron repletion on exercise capacity in patients with heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency the IRONOUT HF randomized clinical trial. JAMA — J Am Med Assoc. 2017;317(19):1958-66. doi:10.1001/jama.2017.5427.
537. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al. Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron

Deficiency. N Engl J Med. 2009;361(25):2436-48. doi:10.1056/nejmoa0908355.
538. Ponikowski P, Van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. Eur Heart J. 2015;36(11):657-68. doi:10.1093/eurheartj/ehu385.
539. Van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, Van Der Meer P, et al. Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients with Chronic Heart Failure and Iron Deficiency. In: Circulation. Vol 136. Lippincott Williams and Wilkins; 2017:1374-83. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027497.
540. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. Lancet. 2020;396(10266):1895-904. doi:10.1016/S0140-6736(20)32339-4.
541. Mareev YuV, Gilarevsky SR, Begrambekova YuL, et al. Expert consensus regarding treatment of iron deficiency in stable and decompensated patients with heart failure. Kardiologiia. 2021;61(4):73-8. (In Russ.) Мареев Ю. В., Гиляревский С. Р., Беграмбекова Ю. Л. и др. Согласованное мнение экспертов по поводу лечения дефицита железа у стабильных и декомпенсированных больных хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2021;61(4):73-8. doi:10.18087/cardio.2021.4.n1639.
542. Mullens W, Martens P, Testani JM, et al. Renal effects of guideline-directed medical therapies in heart failure: a consensus document from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2022;24(4):603-19. doi:10.1002/EJHF.2471.
543. Wali RK, Iyengar M, Beck GJ, et al. Efficacy and safety of carvedilol in treatment of heart failure with chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized trials. Circ Heart Fail. 2011;4(1):18-26. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.932558.
544. Kittleson MM, Ruberg FL, Ambardekar A V, et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Comprehensive Multidisciplinary Care for the Patient With Cardiac Amyloidosis: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol. 2023;81(11):1076-1126. doi:10.1016/J.JACC.2022.11.022.
545. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 1 of 2—evidence base and standardized methods of imaging. J Nucl Cardiol 2019266. 2019;26(6):2065-123. doi:10.1007/S12350-019-01760-6.
546. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 2 of 2—Diagnostic criteria and appropriate utilization. J Nucl Cardiol. 2019;27(2):659-73. doi:10.1007/S12350-019-01761-5/METRICS.
547. Hanna M, Ruberg FL, Maurer MS, et al. Cardiac Scintigraphy With Technetium-99m-Labeled Bone-Seeking Tracers for Suspected Amyloidosis: JACC Review Topic of the Week. J Am Coll Cardiol. 2020;75(22):2851-62. doi:10.1016/J.JACC.2020.04.022.
548. Tanskanen M, Peuralinna T, Polvikoski T, et al. Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau: A population-based autopsy study. 2009;40(3):232-239. doi:10.1080/07853890701842988.
549. Weidemann F, Breunig F, Beer M, et al. The variation of morphological and functional cardiac manifestation in Fabry disease: potential implications for the time course of the disease. Eur Heart J. 2005;26(12):1221-7. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHI143.
550. Biegstraaten M, Arngrímsson R, Barbey F, et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. Orphanet J Rare Dis. 2015;10(1). doi:10.1186/S13023-015-0253-6.
551. Germain DP, Arad M, Burlina A, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in female patients with Fabry disease — A systematic literature review by a European panel of experts. Mol Genet Metab. 2019;126(3):224-35. doi:10.1016/J.YMGME.2018.09.007.
552. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2010;182:693-718. doi:10.1164/rccm.200811-1757ST.
553. Cohen AJ, Brauer M, Burnett R, et al. Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015. The Lancet. 2017;389(10082),1907-18. doi:10.1016/S0140-6736(17)30505-6.
554. Vanfleteren LE, Franssen FM, Wesseling G, Wouters EF. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Maastricht, the Netherlands. Respir. Med. 2012;106(6):871-4. doi:10.1016/j.rmed.2012.01.008.
555. 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.
556. Andreeva E, Pokhaznikova M, Lebedev A, et al. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease by the Global Lung Initiative equations in North-Western Russia. Respiration. 2016;91(1):43-55. doi:10.1159/000442887.
557. Kontsevaya AV, Mukaneyeva DK, Balanova YuA, et al. Economic burden of respiratory diseases and chronic obstructive pulmonary disease in Russian Federation, 2016. PULMONOLOGIYA. 2019;29(2):159-66. (In Russ.) Концевая А. В., Муканеева Д. К., Баланова Ю. А. и др. Экономический ущерб от болезней органов дыхания и хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации в 2016 году. Пульмонология. 2019;29(2):159-66. doi:10.18093/0869-0189-2019-29-2-159-166.
558. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Allergy Clin Immunol. 2016;138(1):16-27.
559. Domej W, Oettl K, Renner W. Oxidative stress and free radicals in COPD — implications and relevance for treatment. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2014;9:1207-24.
560. Wang LY, Zhu YN, Cui JJ, et al. Subclinical atherosclerosis risk markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. Respir Med. 2017;123:18-27.
561. Maclay JD, McAllister DA, Johnston S, et al. Increased platelet activation in patients with stable and acute exacerbation of COPD. Thorax. 2011;66:769-74.
562. Soumagne T, Roche N, Guillien A, et al. Cardiovascular Risk in COPD. Deciphering the Contribution of Tobacco Smoking. CHEST. 2020;157(4):834-45, doi:10.1016/j.chest.2019.11.002.
563. Thomsen, Dahl, Lange, et al.: Inflammation and Comorbidities in COPD. Am J Respir Crit Care Med. 2012;186(10):982-8.

564. Gaynitdinova VV, Avdeev SN. Large peripheral vessel remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease and in hypertension co-morbidity. PULMONOLOGIYA. 2015;25(1):50-7. (In Russ.) Гайнитдинова В. В., Авдеев С. Н. Ремоделирование крупных периферических артерий у больных хронической обструктивной болезнью легких и при ее сочетании с артериальной гипертензией. Пульмонология. 2015;25(1):50-7. doi:10.18093/0869-0189-2015-25-1-50-57.
565. Miller BE, Tal-Singer R, Rennard SI, et al. Plasma Fibrinogen Qualification as a Drug Development Tool in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Perspective of the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Biomarker Qualification Consortium. Am J Respir Crit Care Med. 2016;193(6):607-13. doi:10.1164/rccm.201509-1722PP.
566. Metelskaya VA, Gumanova NG. Valid cardiac biomarkers. Part I. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(4):2573. (In Russ.) Метельская В. А., Гуманова Н. Г. Валидные кардиоспецифические биохимические маркеры. Часть I. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(4):2573. doi:10.15829/1728-8800-2020-2573.
567. Shaw JG, Vaughan A, Dent AG, et al. Biomarkers of progression of chronic obstructive ulmonary disease (COPD). J Thorac Dis. 2014;6(11):1532-47. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2014.11.33.
568. Le TT, Qato DM, Magder L, et al. Prevalence and Newly Diagnosed Rates of Multimorbidity in Older Medicare Beneficiaries with COPD. COPD. 2021;18(5):541-8. doi:10.1080/15412555.2021.1968815.
569. Kahnert K, Lucke T, Huber RM, et al.; COSYCONET consortium. Relationship of hyperlipidemia to comorbidities and lung function in COPD: Results of the COSYCONET cohort. PLoS One. 2017;12(5):e0177501. doi:10.1371/journal.pone.0177501.
570. Kurekhyan AS, Smirnova MI, Gorbunov VM, et al. Prevalence and Characteristics of Blood Pressure Phenotypes in Patients with Hypertension and Chronic Respiratory Diseases (Study of Ambulatory Practice Data of a Cardiologist). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2020;16(4):542-9. (In Russ.) Курехян А. С., Смирнова М. И., Горбунов В. М. и др. Частота и характеристики фенотипов артериального давления у больных с артериальной гипертонией и хроническими болезнями органов дыхания (исследование данных амбулаторной практики кардиолога). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020;16(4):542-9. doi:10.20996/1819-6446-2020-08-20.
571. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. Lancet Respir Med. 2015;3(8):631-9. doi:10.1016/S2213-2600(15)00241-6.
572. Cao C, Wang R, Wang J, et al. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. PLoS One. 2012;7(8):e43892. doi:10.1371/journal.pone.0043892.
573. Ingebrigtsen TS, Marott JL, Nordestgaard BG, et al. Statin use and exacerbations in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2015;70(1):33-40. doi:10.1136/thoraxjnl-2014-205795.
574. Lu Y, Chang R, Yao J, et al. Effectiveness of long-term using statins in COPD — a network meta-analysis. Respir Res. 2019;20(1):17. doi:10.1186/s12931-019-0984-3.
575. Lahousse L, Loth DW, Joos GF, et al. Statins, systemic inflammation and risk of death in COPD: the Rotterdam study. Pulm Pharmacol Ther. 2013; 26(2):212-7.
576. Bonnet J, McPherson R, Tedgui A, et al. CAP Investigators. Comparative effects of 10-mg versus 80-mg Atorvastatin on high-sensitivity C-reactive protein in patients with stable coronary artery disease: results of the CAP (Comparative Atorvastatin Pleiotropic effects) study. Clin Ther. 2008; 30(12):2298-313.
577. Pruefer D, Makowski J, Schnell M, et al. Simvastatin inhibits inflammatory properties of Staphylococcus aureus alpha-toxin. Circulation. 2002;106(16):2104-10.
578. Wang L, Mengjue L, Yanping T. Therapeutic effect of fluvastatin on pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Chin J Gerontol. 2011;31(9):1666-7.
579. Murata T, Kinoshita K, Hori M, et al. Statin protects endothelial nitric oxide synthase activity in hypoxia-induced pulmonary hypertension. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005;25(11): 2335-42.
580. Dan C, Wang B. The clinical effect of atorvastatin in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease complicated with pulmonary hypertension. Chin J of Clinical Rational Drug Use. 2016;9(2):1-3.
581. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. Lancet Respir Med. 2015;3(8):631-9. doi:10.1016/S2213-2600(15)00241-6.
582. Cazzola M, Rogliani P, Matera MG. Cardiovascular disease in patients with COPD. Lancet Respir Med. 2015;3(8):593-5. doi:10.1016/S2213-2600(15)00279-9.
583. Roversi S, Fabbri LM, Sin DD, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Diseases. An Urgent Need for Integrated Care. Am J Respir Crit Care Med. 2016;194(11):1319-36. doi:10.1164/rccm.201604-0690SO.
584. Grigoryeva NY, Maiorova MV, Korolyova ME, Samolyuk MO. Comorbidity and polymorbidity of the patient with chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases. Terapevticheskii arkhiv. 2019;91(1):43-7. (In Russ.) Григорьева Н. Ю., Майорова М. В., Королёва М. Е., Самолюк М. О. Особенности формирования и развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных хронической обструктивной болезнью легких. Терапевтический архив. 2019;91(1):43-7. doi:10.26442/00403660.2019.01.000027.
585. Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. Ann Epidemiol. 2006;16(1):63-70. doi:10.1016/j.annepidem.2005.04.008.
586. Svendsen CD, Kuiper KKJ, Ostridge K, et al. Factors associated with coronary heart disease in COPD patients and controls. PLoS One. 2022;17(4):e0265682. doi:10.1371/journal.pone.0265682.
587. Rabe KF, Hurst JR, Suissa S. Cardiovascular disease and COPD: dangerous liaisons? [published correction appears in Eur Respir Rev. 2018 Nov 21;27(150):]. Eur Respir Rev. 2018;27(149):180057. doi:10.1183/16000617.0057-2018.
588. Cui H, Miao DM, Wei ZM, et al. Prevalence of cardiovascular disease in subjects hospitalized due to chronic obstructive pulmonary disease in Beijing from 2000 to 2010. J Geriatr Cardiol. 2012;9(1):5-10. doi:10.3724/SP.J.1263.2012.00005.
589. Feary JR, Rodrigues LC, Smith CJ, et al. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. Thorax. 2010;65(11):956-62. doi:10.1136/thx.2009.128082.
590. Kolomoets NM, Baksheev VI, Zarubina EG, Uvaisova KU. Efficacy of long-term therapy with trimetazidine in patients with coronary heart disease in combination with chronic

obstructive pulmonary disease. Kardiologiia. 2008;(2):47-51. (In Russ.) Коломоец Н. М., Бакшеев В. И., Зарубина Е. Г., Увайсова К. У. Эффективность длительной терапии триметазидином у больных с ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Кардиология. 2008;(2):47-51.

591. Cavaillès A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A, et al. Comorbidities of COPD. Eur Respir Rev. 2013;22(130):454-75. doi:10.1183/09059180.00008612.
592. Man JP, Sin DD, Ignaszewski A, Man SFP. The complex relationship between ischemic heart disease and COPD exacerbations. Chest. 2012;141(4):837-8. doi:10.1378/chest.11-2483.
593. Pavlenko VI, Naryshkina SV. Manifestations of painless myocardial ischemia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Kardiologiia. 2012;52(2):36-40. (In Russ.) Павленко, В. И., Нарышкина С. В. Особенности проявления безболевой ишемии миокарда у больных хронической обструктивной болезнью легких. Кардиология. 2012;52(2):36-40. EDN TKMYXB.
594. Pavlenko VI, Naryshkina SV. The behavior of silent myocardial ischemia and its predictive value under combined cardiopulmonary. Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration, 2014;(51):44-7. (In Russ.) Павленко, В. И., Нарышкина, С. В. Особенности проявления безболевой ишемии миокарда и ее прогностическое значение при сочетанной кардиопульмональной патологии. Бюллетень физиологии и патологии дыхания, 2014;(51):44-7. EDN: RZAQNN
595. Bhatt SP, Dransfield MT. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. Transl Res. 2013;162(4):237-51. doi:10.1016/j.trsl.2013.05.001.
596. Macchia A, Rodriguez Moncalvo JJ, Kleinert M, et al. Unrecognised ventricular dysfunction in COPD. Eur Respir J. 2012;39:51-8.
597. Lahousse L, Tiemeier H, Ikram MA, Brusselle GG. Chronic obstructive pulmonary disease and cerebrovascular disease: A comprehensive review. Respir Med. 2015;109(11):1371-80. doi:10.1016/j.rmed.2015.07.014.
598. Morgan AD, Sharma C, Rothnie KJ, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Risk of Stroke. Ann Am Thorac Soc. 2017;14(5):754-65. doi:10.1513/AnnalsATS.201611-932SR.
599. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. Eur J Heart Fail. 2009;11(2):130-9. doi:10.1093/eurjhf/hfn013.
600. Mentz RJ, Fiuzat M, Wojdyla DM, et al. Clinical characteristics and outcomes of hospitalized heart failure patients with systolic dysfunction and chronic obstructive pulmonary disease: findings from OPTIMIZE-HF. Eur J Heart Fail. 2012;14(4):395-403. doi:10.1093/eurjhf/hfs009.
601. Braga JR, Tu JV, Austin PC, et al. Recurrent events analysis for examination of hospitalizations in heart failure: insights from the Enhanced Feedback for Effective Cardiac Treatment (EFFECT) trial. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. 2018;4(1):18-26. doi:10.1093/ehjqcco/qcx015.
602. Abusaid GH, Barbagelata A, Tuero E, et al. Diastolic dysfunction and COPD exacerbation. Postgraduate medicine. 2009;121(4):76-81.
603. López-Sánchez, M., Muñoz-Esquerre M, Huertas D, et al. High prevalence of left ventricle diastolic dysfunction in severe COPD associated with a low exercise capacity: a cross-sectional study. PloS one. 2013;8(6):e68034.
604. Iversen KK, Kjaergaard J, Akkan D, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in patients admitted with heart failure. J Intern Med. 2008;264(4):361-9. doi:10.1111/j.1365-2796.2008.01975.x.
605. Gazizyanova VM, Bulashova OV, Hazova EV, et al. Clinical features and prognosis in heart failure patients with chronic obstructive pulmonary diseases. Kardiologiia. 2019;59(6S):51-60. (In Russ.) Газизянова В. М., Булашова О. В., Хазова Е. В. и др. Особенности клинического фенотипа и прогноза хронической сердечной недостаточности в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Кардиология. 2019;59(6S):51-60. doi:10.18087/cardio.2674.
606. Rutten FH, Cramer MJ, Lammers JW, et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: An ignored combination?. Eur J Heart Fail. 2006;8(7):706-11. doi:10.1016/j.ejheart.2006.01.010.
607. Matamis D, Tsagourias M, Papathanasiou A, et al. Targeting occult heart failure in intensive care unit patients with acute chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: effect on outcome and quality of life. Journal of critical care. 2014;29(2):315-e7.
608. MacDonald MI, Shafuddin E, King PT, et al. Cardiac dysfunction during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Lancet Respir Med. 2016;4(2):138-48. doi:10.1016/S2213-2600(15)00509-3.
609. Ahn Y-H, Lee KS, Park JH, et al. Independent Risk Factors for Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Who Undergo Comprehensive Cardiac Evaluations. Respiration 2015;90:199-205. doi:10.1159/000437097.
610. Goudis CA, Konstantinidis AK, Ntalas IV, Korantzopoulos P. Electrocardiographic abnormalities and cardiac arrhythmias in chronic obstructive pulmonary disease. Int J Cardiol. 2015;199:264-73. doi:10.1016/j.ijcard.2015.06.096.
611. Buch P, Friberg J, Scharling H, et al. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. Eur Respir J. 2003;21(6):1012-6. doi:10.1183/09031936.03.00051502.
612. Goudis CA. Chronic obstructive pulmonary disease and atrial fibrillation: An unknown relationship. J Cardiol 2017;69:699-705.
613. Konecny T, Somers KR, Park JY, et al. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for ventricular arrhythmias independent of left ventricular function. Heart Rhythm. 2018;15:832-8.
614. van den Berg ME, Stricker BH, Brusselle GG, Lahousse L. Chronic obstructive pulmonary disease and sudden cardiac death: A systematic review. Trends Cardiovasc Med. 2016;26:606-13.
615. Terzano C, Romani S, Conti V, et al. Atrial fibrillation in the acute, hypercapnic exacerbations of COPD. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2014;18(19):2908-17.
616. Hayashi H, Miyamoto A, Kawaguchi T, et al. P-pulmonale and the development of atrial fibrillation. Circ J. 2014;78(2):329-37. doi:10.1253/circj.cj-13-0654.
617. McCord J, Borzak S. Multifocal Atrial Tachycardia. Chest. 1998;113(1):203-9. doi:10.1378/chest.113.1.203.
618. Chuchalin AG. Chronic obstructive pulmonary disease and co-morbidities. PULMONOLOGIYA. 2008;(2):5-14. (In Russ.) Чучалин А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Пульмонология. 2008;(2):5-14. doi:10.18093/0869-0189-2008-0-2-5-14.
619. Singh S, Loke YK, Enright P, Furberg CD. Pro-arrhythmic and pro-ischaemic effects of inhaled anticholinergic medications. Thorax. 2013;68(1):114-6. doi:10.1136/thoraxjnl-2011-201275.

620. Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM, et al. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: part 2: reassessment in the larger Quebec cohort. Chest. 2012;142(2):305-11.
621. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. Chest. 2004;125(6):2309-21. doi:10.1378/chest.125.6.2309.
622. Wise RA, Anzueto A, Cotton D, et al.; TIOSPIR Investigators. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. N Engl J Med. 2013;369(16):1491-501. doi:10.1056/NEJMoa1303342.
623. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. New England Journal of Medicine. 2008;359(15):1543-54.
624. Tashkin DP, Fabbri LM. Long-acting beta-agonists in the management of chronic obstructive pulmonary disease: current and future agents. Respir Res. 2010;11(1):149. doi:10.1186/1465-9921-11-149.
625. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. The Lancet. 2003;361(9356):449-56.
626. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. European Respiratory Journal. 2003;21(1):74-81.
627. Calverley PM, Boonsawat, W, Cseke Z, et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronicobstructive pulmonary disease. European Respiratory Journal. 2003;22(6):912-9.
628. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results. Thorax. 2010;65(8):719-25.
629. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, et al.; SUMMIT Investigators. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. Lancet. 2016;387(10030):1817-26. doi:10.1016/S0140-6736(16)30069-1.
630. Members WC, January CT, Wann LS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Circulation. 2014;130(23):e199.
631. Ohta K, Fukuchi Y, Grouse L, et al. A prospective clinical study of theophylline safety in 3810 elderly with asthma or COPD. Respiratory medicine. 2004;98(10):1016-24.
632. Sessler CN, Cohen MD. Cardiac arrhythmias during theophylline toxicity: a prospective continuous electrocardiographic study. Chest. 1990;98(3):672-8.
633. Byrd JB, Newby DE, Anderson JA, et al. Blood pressure, heart rate, and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: the SUMMIT trial. Eur Heart J. 2018;39(33):3128-34. doi:10.1093/eurheartj/ehy451.
634. Askın M, Koc EM, Sozmen K, et al. Evaluation of Dipper and Non-dipper Blood Pressure Patterns and Quality of Life Among Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Arq Bras Cardiol. 2021;116(2):295-302. English, Portuguese. doi:10.36660/abc.20190536.
635. Smirnova MI, Gorbunov VM, Kurekhyan AS, et al. Different Types of Blood Pressure Variability in Hypertensive Patients with Chronic Lower Airway Diseases. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(6):816-825. (In Russ.) Смирнова М.И., Горбунов В.М., Курехян А.С. и др. Различные виды вариабельности артериального давления у больных артериальной гипертонией и хроническими болезнями нижних дыхательных путей. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(6):816-25. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-6-816-825.
636. Ambrosino P, Lupoli R, Cafaro G, et al. Subclinical carotid atherosclerosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of literature studies. Ann Med. 2017;49:513-24.
637. Chindhi S, Thakur S, Sarkar M, Negi PC. Subclinical atherosclerotic vascular disease in chronic obstructive pulmonary disease: Prospective hospital-based case control study. Lung India. 2015;32(2): 137-341.
638. Schneider C, Bothner U, Jick SS, Meier CR. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of cardiovascular diseases. Eur. J. Epidemiol. 2010;25(4):253-60.
639. Finkelstein J, Cha E, Scharf SM. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. Int. J. Chron. Obstruct Pulmon Dis. 2009;(4):337-49.
640. Gulsvik AK, Gulsvik A, Skovlund E, et al. The association between lung function and fatal stroke in a community followed for 4 decades. J. Epidemiol. Community Health. 2012;66(11):1030-6.
641. Hozawa A, Billings JL, Shahar E, et al. Lung function and ischemic stroke incidence: the atherosclerosis risk in communities study. Chest. 2006;130(6):1642-9.
642. Truelsen T, Prescott E, Lange P, et al. Lung function and risk of fatal and non-fatal stroke. The copenhagen city heart study. Int. J. Epidemiol. 2001;30(1):145-51.
643. Dodd JW, Chung AW, van den Broek MD, et al. Brain structure and function in chronic obstructive pulmonary disease: a multimodal cranial magnetic resonance imaging study. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2012;186(3):240-5.
644. Shprach VV, Nechaeva Yu P. Prevalence and structure of early forms of chronic cerebral ischemia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Siberian Medical Journal. 2007;4:54-7. (In Russ.) Шпрах В.В., Нечаева Ю.П. Распространенность и структура ранних форм хронической церебральной ишемии у больных хронической обструктивной болезнью легких. Сибирский медицинский журнал. 2007;4:54-7.
645. van Dijk EJ, Vermeer SE, de Groot JC, et al. Arterial oxygen saturation, COPD, and cerebral small vessel disease. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2004;75(5):733-6.
646. Liao D, Higgins M, Bryan NR, et al. Lower pulmonary function and cerebral subclinical abnormalities detected by MRI: the atherosclerosis risk in communities study. Chest. 1999;116(1):150-6.
647. Jones HJ, Ibrahim AE, Hoskins C, Derodra J.K. Aortic aneurysm screening in general practice. Lancet. 1996;348:320.
648. van Laarhoven CJ, Borstlap AC, van Berge Henegouwen DP, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and abdominal aortic aneurysms. Eur J Vasc Surg. 1993;7(4):386-90. doi:10.1016/s0950-821x(05)80254-3.
649. Lindholt JS, Heickendorff L, Antonsen S, et al. Natural history of abdominal aortic aneurysm with and without coexisting chronic obstructive pulmonary disease. J Vasc Surg. 1998;28:226-33.
650. Flessenkaemper IH, Loddenkemper R, Roll S, et al. Screening of COPD patients for abdominal aortic aneurysm. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015;10:1085-91. doi:10.2147/COPD.S81439.
651. Xiong J, Wu Z, Chen C, Guo W. Chronic obstructive pulmonary disease effect on the prevalence and postoperative outcome of abdominal aortic aneurysms: A meta-analysis. Sci Rep. 2016;6:25003. doi:10.1038/srep25003.

652. Fowkes FG, Anandan CL, Lee AJ, et al. Reduced lung function in patients with abdominal aortic aneurysm is associated with activation of inflammation and hemostasis, not smoking or cardiovascular disease. J Vasc Surg. 2006;43(3):474-80.
653. Akturk UA, Kocak ND, Akturk S, et al. What are the Prevalence of Abdominal Aortic Aneurysm in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Diseases and the Characteristics of These Patients? Eurasian J Med. 2017;49(1):36-9. doi:10.5152/eurasianjmed.2017.16156.
654. Ando K, Kaneko N, Doi T, Aoshima M, Takahashi K. Prevalence and risk factors of aortic aneurysm in patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Thorac Dis. 2014;6(10):1388-95. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2014.10.01.
655. Houben-Wilke S, Jörres RA, Bals R, et al. Peripheral Artery Disease and Its Clinical Relevance in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the COPD and Systemic Consequences-Comorbidities Network Study. Am J Respir Crit Care Med. 2017;195(2):189-97. doi:10.1164/rccm.201602-0354OC.
656. Terzikhan N, Lahousse L, Verhamme KMC, et al. COPD is associated with an increased risk of peripheral artery disease and mortality. ERJ Open Res. 2018;4(4):00086-2018. doi:10.1183/23120541.00086-2018.
657. Kaszuba M, Śliwka A, Piliński R, et al. The Comorbidity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Peripheral Artery Disease — A Systematic Review. COPD. 2019;16(3-4):292-302. doi:10.1080/15412555.2019.1653271.
658. Tatò F. Durchblutungsstörungen der oberen Extremitäten [Upper extremity peripheral arterial disease]. Dtsch Med Wochenschr. 2020;145(20):1437-42. German. doi:10.1055/a-1068-4230.
659. Stepansky F, Hecht EM, Rivera R, et al. Dynamic MR angiography of upper extremity vascular disease: pictorial review. Radiographics. 2008;28(1):e28. doi:10.1148/radiol.e28.
660. Rizkallah J, Man SF, Sin DD. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. Chest. 2009;135(3):786-93.
661. Gunen H, Gulbas G, In E, et al. Venous thromboemboli and exacerbations of COPD. Eur Respir J. 2010;35(6):1243-8.
662. Couturaud F, Bertoletti L, Pastre J, et al. Prevalence of Pulmonary Embolism Among Patients With COPD Hospitalized With Acutely Worsening Respiratory Symptoms. JAMA. 2021;325(1):59-68.
663. Tillie-Leblond I. Pulmonary Embolism in Patients with Unexplained Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Prevalence and Risk Factors. Annals of Internal Medicine. 2006;144(6):390. doi:10.7326/0003-4819-144-6-200603210-00005.
664. Castellana G, Intiglietta P, Dragonieri S, et al. Incidence of deep venous thrombosis in patients with both Pulmonary Embolism and COPD. Acta Biomed. 2021;92(3):e2021210. doi:10.23750/abm.v92i3.11258.
665. Bertoletti L, Quenet S, Laporte S, et al. Pulmonary embolism and 3-month outcomes in 4036 patients with venous thromboembolism and chronic obstructive pulmonary disease: data from the RIETE registry. Respir Res. 2013;14:75.
666. Kahn S, Lim W, Dunn A, et al. American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Pracice Guidelines. Chest. 2012;141((2 Suppl)):e195S-226S.
667. Bradley TD, Rutherford R, Grossman RF, et al. Role of daytime hypoxemia in the pathogenesis of right heart failure in the obstructive sleep apnea syndrome. Am Rev Respir Dis. 1985;131(6):835-9. doi:10.1164/arrd.1985.131.6.835.
668. Weitzenblum E, Krieger J, Apprill M, et al. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Am Rev Respir Dis. 1988;138(2):345-9. doi:10.1164/ajrccm/138.2.345.
669. Sharma B, Neilan TG, Kwong RY, et al. Evaluation of right ventricular remodeling using cardiac magnetic resonance imaging in co-existent chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea. COPD. 2013;10(1):4-10. doi:10.3109/15412555.2012.719050.
670. AlHafidh OZ, Sidhu JS, Virk J, et al. Incidence, Predictors, Causes, and Cost of 30-Day Hospital Readmission in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients Undergoing Bronchoscopy. Cureus. 2020;12(6):e8607. doi:10.7759/cureus.8607.
671. Iyer KS, Newell JD Jr, Jin D, et al. Quantitative Dual-Energy Computed Tomography Supports a Vascular Etiology of Smoking-induced Inflammatory Lung Disease. Am J Respir Crit Care Med. 2016;193(6):652-61. doi:10.1164/rccm.201506-1196OC.
672. Wright JL, Levy RD, Churg A. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: current theories of pathogenesis and their implications for treatment. Thorax. 2005;60(7):605-9.
673. Seeger W, Adir Y, Barberà JA, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. J Am Coll Cardiol. 2013;62(25 Suppl):D109-D116. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.036.
674. Ewert R, Heine A, Bollmann T, et al. Right Heart Catheterization During Exercise in Patients with COPD-An Overview of Clinical Results and Methodological Aspects. COPD. 2018;15(6):588-99. doi:10.1080/15412555.2018.1545832.
675. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, et al. Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE registry. Eur Respir J. 2013;41(6):1292-301. doi:10.1183/09031936.00079512.
676. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2005;172(2):189-94. doi:10.1164/rccm.200401-006OC.
677. Cassady SJ, Reed RM. Pulmonary Hypertension in COPD: A Case Study and Review of the Literature. Medicina (Kaunas). 2019;55(8):432. doi:10.3390/medicina55080432.
678. Dobner SYu, Fedosenko SV, Rodionov EO, et al. Lung cancer in patients with COPD and factors associated with reduced survival. Bulletin of Siberian Medicine. 2022;21(3):41-9. (In Russ.) Добнер С. Ю., Федосенко С. В., Родионов Е. О. и др. Рак легкого у больных ХОБЛ и факторы, ассоциированные со снижением их выживаемости. Бюллетень сибирской медицины. 2022;21(3):41-9. doi:10.20538/1682-0363-2022-3-41-49.
679. Adcock IM, Caramori G, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: new molecular insights. Respiration. 2011;81(4):265-84. doi:10.1159/000324601.
680. Forder A, Zhuang R, Souza VGP, et al. Mechanisms Contributing to the Comorbidity of COPD and Lung Cancer. Int J Mol Sci. 2023;24(3):2859. doi:10.3390/ijms24032859.
681. Kondo R, Yoshida K, Eguchi T, et al. Clinical features of lung cancer smokers with light and mind chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective analysis of Japanese surgical cases. European Journal of Cardio-thoracic Surgery. 2011;40(6):1439-43. doi:10.1016/j.ejcts.2011.03.017.
682. Young RP, Hopkins RJ, Christmas T, et al. COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. Eur. Respir. Journal. 2009;34(2):380-6. doi:10.1183/09031936.00144208.
683. Murakami J, Ueda K, Sano F, et al. Pulmonary emphysema and tumor microenvironment in primary lung cancer. Journal

of Surgical Research. 2016;200(2):690-7. doi:10.1016/j.jss.2015.09.004.
684. Tisi S, Dickson JL, Horst C, et al.; SUMMIT Consortium; Hurst JR, Janes SM. Detection of COPD in the SUMMIT Study lung cancer screening cohort using symptoms and spirometry. Eur Respir J. 2022;60(6):2200795. doi:10.1183/13993003.00795-2022.
685. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-49. doi:10.3322/caac.21660.
686. Takiguchi Y, Sekine I, Iwasawa S, et al. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for lung cancer. World J Clin Oncol. 2014;5(4):660-6. doi:10.5306/wjco.v5.i4.660.
687. Hopkins RJ, Duan F, Gamble GD, et al. Chr15q25 Genetic Variant (Rs16969968) Independently Confers Risk of Lung Cancer, COPD and Smoking Intensity in a Prospective Study of High-Risk Smokers. Thorax. 2021;76:272-80. doi:10.1136/thoraxjnl-2020-214839.
688. Douglas NJ. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease. In: Kryger M., Roth Th., Dement W., ed. Principles and practice of sleep medicine. 4-th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. 1122-35.
689. Gunduz C, Basoglu OK, Tasbakan MS. Prevalence of overlap syndrome in chronic obstructive pulmonary disease patients without sleep apnea symptoms. Clin. Respir. J. 2018;12(1):105-12. doi:10.1111/crj.12493.
690. Soler X, Gaio E, Powell FL, et al. High prevalence of obstructive sleep apnea in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. Ann. Am. Thorac. Soc. 2015;12(8):1219-25. doi:10.1513/AnnalsATS.201407-336OC.
691. McNicholas WT. COPD-OSA Overlap Syndrome: Evolving Evidence Regarding Epidemiology, Clinical Consequences, and Management. Chest. 2017;152(6):1318-26. doi:10.1016/j.chest.2017.04.160.
692. Mermigkis C, Kopanakis A, Foldvary-Schaefer N, et al. Health-related quality of life in patients with obstructive sleep apnoea and chronic obstructive pulmonary disease (overlap syndrome). Int J Clin Pract. 2007;61(2):207-11. doi:10.1111/j.1742-1241.2006.01213.x.
693. Du W, Liu J, Zhou J, et al. Obstructive sleep apnea, COPD, the overlap syndrome, and mortality: results from the 2005-2008 National Health and Nutrition Examination Survey. Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2018;13: 665-74. doi:10.2147/COPD.S148735.
694. Xie J, Li F, Wu X, Hou W. Prevalence of pulmonary embolism in patients with obstructive sleep apnea and chronic obstructive pulmonary disease: The overlap syndrome. Heart Lung. 2019;48(3):261-5. doi:10.1016/j.hrtlng.2018.11.001.
695. McNicholas W. T. Comorbid obstructive sleep apnoea and chronic obstructive pulmonary disease and the risk of cardiovascular disease. J. Thorac. Dis. 2018;10(Suppl. 34):S4253-4261. doi:10.21037/jtd.2018.10.117.
696. Chaouat ARI, Weitzenblum E, Krieger J, et al. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. American journal of respiratory and critical care medicine. 1995;151(1):82-6.
697. Shepard JrJW, Garrison MW, Grither DA, et al. Relationship of ventricular ectopy to nocturnal oxygen desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The American journal of medicine. 1985;78(1):28-34.
698. Lacedonia D, Carpagnano GE, Aliani M, et al. Daytime PaO 2 in OSAS, COPD and the combination of the two (overlap syndrome). Respir. Med. 2013;107(2):310-6. doi:10.1016/j.rmed.2012.10.012.
699. Bouloukaki I, Mermigkis C, Tzanakis N, et al. Evaluation of Inflammatory Markers in a Large Sample of Obstructive Sleep Apnea Patients without Comorbidities. Mediators Inflamm. 2017;2017:4573756. doi:10.1155/2017/4573756.
700. Domagała-Kulawik J, Osińska I, Piechuta A, et al. T, B, and NKT Cells in Systemic Inflammation in Obstructive Sleep Apnoea. Mediators Inflamm. 2015;2015:161579. doi:10.1155/2015/161579.
701. Baessler A, Nadeem R, Harvey M, et al. Treatment for sleep apnea by continuous positive airway pressure improves levels of inflammatory markers — a meta-analysis. J Inflamm (Lond). 2013;10:13. doi:10.1186/1476-9255-10-13.
702. Stanchina ML, Welicky LM, Donat W, et al. Impact of CPAP use and age on mortality in patients with combined COPD and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. J Clin Sleep Med. 2013;9(8):767-72. doi:10.5664/jcsm.2916.
703. Toraldo DM, De Benedetto M, Scoditti E, De Nuccio F. Obstructive sleep apnea syndrome: coagulation anomalies and treatment with continuous positive airway pressure. Sleep Breath. 2016;20(2):457-65. doi:10.1007/s11325-015-1227-6.
704. Singh G, Agarwal A, Zhang W, et al. Impact of PAP therapy on hospitalization rates in Medicare beneficiaries with COPD and coexisting OSA. Sleep Breath. 2019;23(1):193-200. doi:10.1007/s11325-018-1680-0.
705. Tseymakh IYa, Shoykhet YN. Factors of vascular endothelial dysfunction and thrombogenic risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with obstructive sleep apnea after an exacerbation. PULMONOLOGIYA. 2021;31(3):329-37. (In Russ.) Цеймах И. Я., Шойхет Я. Н. Факторы дисфункции эндотелия сосудов и тромбогенного риска у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна в период после обострения. Пульмонология. 2021;31(3):329-37. doi:10.18093/0869-0189-2021-31-3-329-337.
706. Sherrill D, Guerra S, Bobadilla A, Barbee R. The role of concomitant respiratory diseases on the rate of decline in FEV1 among adult asthmatics. Eur. Respir. J. 2003;21(1):95-100.
707. Schneider A, Tilemann L, Schermer T, et al. Diagnosing asthma in general practice with portable exhaled nitric oxide measurement — results of a prospective diagnostic study: FENO < or = 16 ppb better than FENO < or =12 ppb to rule out mild and moderate to severe asthma [added]. Respir. Res. 2009;10:15.
708. Cazzola M, Puxeddu E, Bettoncelli G, et al. The prevalence of asthma and COPD in Italy: a practicebased study. Respir. Med. 2011;105(3):386-91.
709. Bateman ED, Reddel HK, van Zyl-Smit RN, Agusti A. The asthma-COPD overlap syndrome: towards a revised taxonomy of chronic airways diseases? Lancet Respir Med. 2015;3:719-28. doi:10.1016/S2213-2600(15)00254-4.
710. Gelb AF, Christenson SA, Nadel JA. Understanding the pathophysiology of the asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. Curr Opin Pulm Med. 2016;22(2):100-5. doi:10.1097/MCP.0000000000000236.
711. Hosseini M, Almasi-Hashiani A, Sepidarkish M, Maroufizadeh S. Global prevalence of asthma-COPD overlap (ACO) in the general population: a systematic review and meta-analysis. Respir Res. 2019;20:229. doi:10.1186/s12931-019-1198-4.
712. Ovcharenko SI, Leshchenko IV. Chronic obstructive pulmonary disease. M.: GEOTAR-Media. 2016, 189 p. (In Russ.) Овчаренко С. И., Лещенко И. В. Хроническая обструктивная болезнь лёгких. М.: ГОЭТАР-Медиа. 2016, 189 с.

713. Cosentino J, Zhao H, Hardin M, et al; COPDGene Investigators. Analysis of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome defined on the basis of bronchodilator response and degree of emphysema. Ann Am Thorac Soc. 2016;13:1483-9. doi:10.1513/AnnalsATS.201511-761OC.
714. Miravitlles M, Soler-Cataluna JJ, Calle M, et al. Spanish COPD Guidelines (Ges EPOC): pharmacological treatment of stable COPD. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. Arch. Broncopneumol. 2012;48(7):247-57.
715. Cebron Lipovec N, Beijers RJ, van den Borst B, et al. The Prevalence of Metabolic Syndrome In Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. COPD. 2016; 13(3):399-406. doi:10.3109/15412555.2016.1140732.
716. Giri Ravindran S, Saha D, Iqbal I, et al. The Obesity Paradox in Chronic Heart Disease and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Cureus. 2022;14(6):e25674. doi:10.7759/cureus. 25674.
717. Carbone S, Lavie CJ, Arena R. Obesity and Heart Failure: Focus on the Obesity Paradox. Mayo Clin Proc. 2017;92(2):266-79. doi:10.1016/j.mayocp.2016.11.001.
718. Elagizi A, Kachur S, Lavie CJ, et al. An Overview and Update on Obesity and the Obesity Paradox in Cardiovascular Diseases. Prog Cardiovasc Dis. 2018;61(2):142-50. doi:10.1016/j.pcad. 2018.07.003.
719. Antonopoulos AS, Oikonomou EK, Antoniades C, Tousoulis D. From the BMI paradox to the obesity paradox: the obesity-mortality association in coronary heart disease. Obes Rev. 2016;17(10):989-1000. doi:10.1111/obr.12440.
720. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, et al. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. Chest. 2005;128(4):2099-107.
721. Fabbri LM, Luppi F, Beghé B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. European Respiratory Journal. 2008;31(1):204-12.
722. Myagkova MA, Skripnikova IA, Kosmatova OV, et al. Associations of absolute risk of osteoporotic fractures (FRAX®) and total cardiovascular risk (SCORE) in urban population of the Russian Federation. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(5):108-16. (In Russ.) Мягкова М. А., Скрипникова И. А., Косматова О. В. и соавт. Ассоциации абсолютного риска остеопорозных переломов (FRAX®) и суммарного сердечно-сосудистого риска (SCORE) среди городского населения Российской Федерации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(5):108-16. doi:10.15829/1728-8800-2019-5-108-116.
723. Chen YW, Ramsook AH, Coxson HO, et al. Prevalence and Risk Factors for Osteoporosis in Individuals With COPD: A Systematic Review and Meta-analysis. Chest. 2019;156(6):1092-110. doi:10.1016/j.chest.2019.06.036.
724. Jaramillo JD, Wilson C, Stinson DS, et al. Reduced Bone Density and Vertebral Fractures in Smokers Men and COPD Patients at Increased Risk [published correction appears in Ann Am Thorac Soc. 2015 Jul;12(7):1112. Stinson, Douglas J [corrected to Douglas S]]. Ann Am Thorac Soc. 2015;12(5):648-56. doi:10.1513/AnnalsATS.201412-591OC.
725. Li Y, Gao H, Zhao L, Wang J. Osteoporosis in COPD patients: Risk factors and pulmonary rehabilitation. Clin Respir J. 2022;16(7):487-96. doi:10.1111/crj.13514.
726. Finlea JD, Grossmann RE, Tangpricha V. Vitamin D and chronic lung diseases: a review of molecular mechanisms and clinical studies. Adv. Nutr. 2011:2:244-53.
727. Hughes DA, Norton R. Vitamin D and respiratory health. Clin. Exp. Immunol. 2009;158:20-5.
728. Wang YL, Kong H, Xie WP, Wang H. Association of vitamin D-binding protein variants with COPD: a meta-analysis. Genetics and Molecular Research. 2015;14:10774-85.
729. Hanson C, Rutten EP, Wouters EF, Rennard S. Diet and vitamin D as risk factors for lung impairment and COPD. Transl. Res. 2013;162:219-36.
730. Romme EA, Rutten EP, Smeenk FW, et al. Vitamin D status is associated with bone mineral density and functional exercise capacity in patients with COPD. Ann. Med. 2013;45:91-6.
731. Berg I, Hanson C, Sayles H, et al. Vitamin D, vitamin D binding protein, lung function and structure in COPD. Respir. Med. 2013;107:1578-88.
732. Lee HM, Liu M, Lee K, et al. Does low vitamin D amplify the association of COPD with total and cardiovascular mortality? Clin. Cardiol. 2014;37:473-8.
733. Lehouck A, Mathieu C, Carremans C, et al. High doses of vitamin D to reduce exacerbations in COPD: randomized trial. Ann. Intern. Med. 2012;156:105-14.
734. Black PN, Scragg R. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and pulmonary function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Chest. 2005;128:3792-8.
735. Bolotova EV, Yavlyanskaya VV, Dudnikova AV. Predictors for development of major cardiovascular events in elderly patients with severe and extremely severe chronic obstructive pulmonary disease in combination with early stages of chronic kidney disease. Kardiologiia. 2019;59(3S):52-60. (In Russ.) Болотова Е. В., Являнская В. В., Дудникова А. В. Предикторы развития больших кардиоваскулярных событий у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ранними стадиями хронической болезни почек. Кардиология. 2019;59(3S):52-60. doi:10.18087/cardio.2539.
736. Zhu B, Zhu B, Xiao C, Zheng Z. Vitamin D deficiency is associated with the severity of COPD: a systematic review and meta-analysis. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015;10:1907-16.
737. Ng TP, Niti M, Tan WC, et al. Depressive symptoms and chronic obstructive pulmonary disease: effect on mortality, hospital readmission, symptom burden, functional status, and quality of life. Archives of internal medicine. 2007;167(1):60-7.
738. Eisner MD, Blanc PD, Yelin EH, et al. Influence of anxiety on health outcomes in COPD. Thorax. 2010;65(3):229-34.
739. Hanania NA, Müllerova H, Locantore NW, et al. Determinants of depression in the ECLIPSE chronic obstructive pulmonary disease cohort. American journal of respiratory and critical care medicine. 2011;183(5):604-11.
740. Maurer J, Rebbapragada V, Borson S, et al. Anxiety and depression in COPD: current understanding, unanswered questions, and research needs. Chest. 2008;134(4):43S-56S.
741. Martínez-Gestoso S, García-Sanz MT, Carreira JM, et al. Impact of anxiety and depression on the prognosis of copd exacerbations [published correction appears in BMC Pulm Med. 2022;22(1):169. doi:10.1186/s12890-022-01934-y. Erratum in: BMC Pulm Med. 2022;22(1):213.
742. Sampaio MS, Vieira WA, Bernardino ÍM, et al. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for suicide: A systematic review and meta-analysis. Respir Med. 2019;151:11-8. doi:10.1016/j.rmed.2019.03.018.
743. Deng D, Zhou A, Chen P, Shuang Q. CODEXS: A New Multidimensional Index to Better Predict Frequent COPD Exacerbators with Inclusion of Depression Score. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2020;15:249-59. doi:10.2147/COPD. S237545.

744. Lecheler L, Richter M, Franzen DP, et al. The frequent and underrecognised co-occurrence of acute exacerbated COPD and depression warrants screening: a systematic review. Eur Respir Rev. 2017;26(144):170026. doi:10.1183/16000617.0026-2017.
745. Vikjord SAA, Brumpton BM, Mai XM, et al. The association of anxiety and depression with mortality in a COPD cohort. The HUNT study, Norway. Respir Med. 2020;171:106089. doi:10.1016/j.rmed.2020.106089.
746. Bolton CE, Bevan-Smith EF, Blakey JD, et al. British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults: accredited by NICE. Thorax. 2013;68(Suppl 2), ii1-ii30.
747. Coventry PA, Bower P, Keyworth C, et al. The effect of complex interventions on depression and anxiety in chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. Plos one. 2013;8(4):e60532. doi:10.1371/journal.pone.0060532.
748. Hung WW, Wisnivesky JP, Siu AL, Ross JS. Cognitive decline among patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2009;180(2):134-7. doi:10.1164/rccm.200902-0276OC.
749. van Beers M, Janssen DJ, Gosker HR, Schols AM. Cognitive impairment in chronic obstructive pulmonary disease: disease burden, determinants and possible future interventions. Expert review of respiratory medicine. 2018;12(12):1061-74.
750. Yohannes AM, Chen W, Moga AM, et al. Cognitive impairment in chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Journal of the American Medical Directors Association. 2017;18(5):451-e1.
751. Pierobon A, Ranzini L, Torlaschi V, et al. Screening for neuropsychological impairment in COPD patients undergoing rehabilitation. PLoS One. 2018;13(8):e0199736.
752. Cleutjens FA, Franssen FM, Spruit MA, et al. Domain-specific cognitive impairment in patients with COPD and control subjects. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2017;12:1.
753. Cleutjens FA, Spruit MA, Ponds RW, et al. Cognitive impairment and clinical characteristics in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Chronic respiratory disease. 2018;15(2):91-102.
754. Rusanen M, Ngandu T, Laatikainen T, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and asthma and the risk of mild cognitive impairment and dementia: a population based CAIDE study. Current Alzheimer Research. 2013;10(5):549-55.
755. Xie F, Xie L. COPD and the risk of mild cognitive impairment and dementia: a cohort study based on the Chinese Longitudinal Health Longevity Survey. International journal of chronic obstructive pulmonary disease. 2019;14:403.
756. Torres-Sánchez I, Rodríguez-Alzueta E, Cabrera-Martos I, et al. Cognitive impairment in COPD: a systematic review. J Bras Pneumol. 2015;41(2):182-90. doi:10.1590/S1806-37132015000004424.
757. Higbee DH, Dodd JW. Cognitive impairment in COPD: an often overlooked co-morbidity. Expert Rev Respir Med. 2021;15(1):9-11. doi:10.1080/17476348.2020.1811090.
758. Baird C, Lovell J, Johnson M, et al. The impact of cognitive impairment on self-management in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. Respiratory medicine. 2017;129:130-9.
759. Chang SS, Chen S, McAvay GJ, Tinetti ME. Effect of coexisting chronic obstructive pulmonary disease and cognitive impairment on health outcomes in older adults. J Am Geriatr Soc. 2012;60(10):1839-46. doi:10.1111/j.1532-5415.2012.04171.x.
760. Dodd JW, Charlton RA, van den Broek MD, Jones PW. Cognitive dysfunction in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD. Chest. 2013;144(1):119-27. doi:10.1378/chest.12-2099.
761. Martinez CH, Richardson CR, Han MK, Cigolle CT. Chronic obstructive pulmonary disease, cognitive impairment, and development of disability: the health and retirement study. Annals of the American Thoracic Society. 2014;11(9):1362-70.
762. Antonelli-Incalzi R, Corsonello A, Pedone C, et al. Drawing impairment predicts mortality in severe COPD. Chest. 2006;130(6):1687-94. doi:10.1378/chest.130.6.1687.
763. Similowski T, Agusti A, MacNee W, Schonhofer B. The potential impact of anaemia of chronic disease in COPD. Eur Respir J. 2006;27:390-6.
764. Cote C, Zilberberg M, Mody S, et al. Haemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. EurRespir J. 2007;29(5):923-9.
765. Portillo K, Belda J, Anton P, Casan P. High frequency of anemia in COPD patients admitted in a tertiary hospital. Rev Clin Esp. 2007;207:383-7.
766. John M, Lange A, Hoernig S, et al. Prevalence of anemia in chronic obstructive pulmonary disease: Comparison to other chronic diseases. Int J Cardiol. 2006;111(3):365-70
767. Alisamir M, Ebrahimi M, Rahim F. Anemia in chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review. Respir Investig. 2022;60(4):510-21. doi:10.1016/j.resinv.2022.03.006.
768. Pancirov D, Radisic Biljak V, Stjepanovic G, et al. Hematological markers of anemia and C-reactive protein in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. Biochemia Medica. 2009;19(3):266-76.
769. Xu Y, Hu T, Ding H, Chen R. Effects of anemia on the survival of patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Respir Med. 2020;14(12):1267-77. doi:10.1080/17476348.2020.1816468.
770. Fawzy A, Woo H, Balasubramanian A, et al. Polycythemia is Associated with Lower Incidence of Severe COPD Exacerbations in the SPIROMICS Study. Chronic Obstr Pulm Dis. 2021;8(3):326-35. doi:10.15326/jcopdf.2021.0216.
771. Guo L, Chughtai AR, Jiang H, et al. Relationship between polycythemia and in-hospital mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients with low-risk pulmonary embolism. J Thorac Dis. 2016;8(11):3119-131. doi:10.21037/jtd.2016.11.31.
772. Haider MZ, Anwer F. Secondary Polycythemia. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
773. Shirai T, Mikamo M, Tsuchiya T, et al. Real-world effect of gastro-esophageal reflux disease on cough-related quality of life and disease status in asthma and COPD. Allergology International. 2015;64(1):79-83.
774. Benson VS, Müllerová H, Vestbo J, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Associations between gastro-oesophageal reflux, its management and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Respiratory Medicine. 2015;109(9):1147-54.
775. Crowell MD, Zayat EN, Lacy BE, et al. The effects of an inhaled beta(2)-adrenergic agonist on lower esophageal function: a dose-response study. Chest. 2001;120(4):1184-9.
776. Broers C, Tack J, Pauwels A. Review article: gastro-oesophageal reflux disease in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2018;47(2):176-91.
777. Pacheco-Galván A, Hart SP, Morice AH. Relationship between gastro-oesophageal reflux and airway diseases: the airway reflux

paradigm. Archivos de bronconeumologia. 2011;47(4):195-203. doi:10.1016/j.arbres.2011.02.001.
778. Ingebrigtsen TS, Marott JL, Vestbo J, et al. Gastro-esophageal reflux disease and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. Respirology. 2015;20(1):101-7. doi:10.1111/resp.12420.
779. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al.; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2010;363(12):1128-38. doi:10.1056/NEJMoa0909883.
780. Su VY, Liao HF, Perng DW, et al. Proton pump inhibitors use is associated with a lower risk of acute exacerbation and mortality in patients with coexistent COPD and GERD. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2018;13:2907-15.
781. Macklem PT. Therapeutic implications of the patho-physiology of COPD. Eur Respir J. 2010;35(3):676-80. doi:10.1183/09031936.00120609.
782. Singh D. Small Airway Disease in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Tuberc Respir Dis (Seoul). 2017;80(4):317-24. doi:10.4046/trd.2017.0080.
783. Schroeder JD, McKenzie AS, Zach JA, et al. Relationships between airflow obstruction and quantitative CT measurements of emphysema, air trapping, and airways in subjects with and without chronic obstructive pulmonary disease. AJR Am J Roentgenol. 2013;201(3):W460-W470. doi:10.2214/AJR.12.10102.
784. Regan EA, Lynch DA, Curran-Everett D, et al. Clinical and Radiologic Disease in Smokers With Normal Spirometry [published correction appears in JAMA Intern Med. 2015;175(9):1588]. JAMA Intern Med. 2015;175(9):1539-49. doi:10.1001/jamainternmed.2015.2735.
785. Diab N, Gershon AS, Sin DD, et al. Underdiagnosis and Overdiagnosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med. 2018;198(9):1130-9. doi:10.1164/rccm.201804-0621CI.
786. Brenner S, Güder G, Berliner D, et al. Airway obstruction in systolic heart failure — COPD or congestion? Int J Cardiol. 2013;168(3):1910-6. doi:10.1016/j.ijcard.2012.12.083.
787. Ford ES, Cunningham TJ, Mercado CI. Lung function and metabolic syndrome: Findings of National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2010. J Diabetes. 2014;6(6):603-13. doi:10.1111/1753-0407.12136.
788. Lusuardi M, Garuti G, Massobrio M, et al. Heart and lungs in COPD. Close friends in real life-separate in daily medical practice? Monaldi Archives Chest Disease. 2008;69(1):11-7.
789. Sugawara H, Saito A, Yokoyama S, et al. Association between annual change in FEV1 and comorbidities or impulse oscillometry in chronic obstructive pulmonary disease. BMC Pulm Med. 2022;22(1):185. doi:10.1186/s12890-022-01980-6.
790. Zhai T, Li Y, Brown R, Lanuti M, Gainor JF, Christiani DC. Spirometry at diagnosis and overall survival in non-small cell lung cancer patients. Cancer Med. 2022;11(24):4796-805. doi:10.1002/cam4.4808.
791. Cooper BG. An update on contraindications for lung function testing. Thorax. 2011;66(8):714-23. doi:10.1136/thx.2010.139881.
792. Minasian AG, van den Elshout FJ, Dekhuijzen PR, et al. Serial pulmonary function tests to diagnose COPD in chronic heart failure. Transl Respir Med. 2014;2(1):12. doi:10.1186/s40247-014-0012-5.
793. Hublitz UF, Shapiro JH. Atypical pulmonary patterns of congestive failure in chronic lung disease. The influence of pre-existing disease on the appearance and distribution of pulmonary edema. Radiology. 1969;93(5):995-1006. doi:10.1148/93.5.995.
794. Aberle DR, Adams AM. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med. 2011;365:395-409.
795. Sekine Y, Katsura H, Koh E, et al. Early detection of COPD is important for lung cancer surveillance. Eur Respir J. 2012;39(5):1230-40. doi:10.1183/09031936.00126011.
796. Wang Y, Midthun DE, Wampfler JA, et al. Trends in the Proportion of Patients with Lung Cancer Meeting Screening Criteria. J. Am. Med. Assoc. 2015;313:853-5. doi:10.1001/jama.2015.413.
797. Gottlieb M, Marsaa K, Godtfredsen NS, Mellemgaard A. Prevalence and management of pulmonary comorbidity in patients with lung and head and neck cancer. Acta Oncol. 2015;54(5):767-71. doi:10.3109/0284186X.2014.1001496.
798. Iyer AS, Wells JM, Vishin S, et al. CT scan-measured pulmonary artery to aorta ratio and echocardiography for detecting pulmonary hypertension in severe COPD. Chest. 2014;145(4):824-32. doi:10.1378/chest.13-1422.
799. Nasir SA, Singh S, Fotedar M, et al. Echocardiographic Evaluation of Right Ventricular Function and its Role in the Prognosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. J Cardiovasc Echogr. 2020;30(3):125-30. doi:10.4103/jcecho.jcecho_10_20.
800. Husebø GR, Gabazza EC, D'Alessandro Gabazza C, et al. Coagulation markers as predictors for clinical events in COPD. Respirology. 2021;26(4):342-51. doi:10.1111/resp.13971.
801. Sadeghi S, Emami Ardestani M, Raofi E, Jalaie Esfandabadi A. Diagnostic Value of D-dimer in Detecting Pulmonary Embolism in Patients with Acute COPD Exacerbation. Tanaffos. 2020;19(4):371-9.
802. COPD Working Group. Pulmonary rehabilitation for patients with chronic pulmonary disease (COPD): an evidence-based analysis. Ont Health Technol Assess Ser. 2012;12(6):1-75.
803. Celli B, Decramer M, Kesten S et al.; UPLIFT Study Investigators. Mortality in the 4-year trial of tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2009;180(10):948-55. doi:10.1164/rccm.200906-0876OC.
804. Tashkin DP, Leimer I, Metzdorf N, Decramer M. Cardiac safety of tiotropium in patients with cardiac events: a retrospective analysis of the UPLIFT® trial. Respiratory research. 2015;16(1):1-7.
805. Martinez F, Rabe K, Ferguson G, et al. Reduced all-cause mortality in the ETHOS trial of budesonide/glycopyrrolate/formoterol for chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, doubleblind, multicenter, parallel-group study. Am J Respir Crit Care Med. 2020;203(5):553-64.
806. Lipson DA, Crim C, Criner GJ, et al.; IMPACT investigators. Reduction in all-cause mortality with fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2020;201:1508-16.
807. Li C, Cheng W, Guo J, Guan W. Relationship of inhaled long-acting bronchodilators with cardiovascular outcomes among patients with stable COPD: a meta-analysis and systematic review of 43 randomized trials. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2019;14:799-808.
808. Löfdahl CG, Postma DS, Pride NB, et al. Possible protection by inhaled budesonide against ischaemic cardiac events in mild COPD. Eur Respir J. 2007;29(6):1115-9. doi:10.1183/09031936.00128806.

809. Shin J, Yoon HY, Lee YM, et al. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk for coronary heart disease: a nationwide cohort study. Sci Rep. 2020;10(1):18973. doi:10.1038/s41598-020-74854-8.
810. Liu J-C, Yang T-Y, Hsu Y-P, et al. Statins Dose-Dependently Exert a Chemopreventive Effect against Lung Cancer in COPD Patients: A Population-Based Cohort Study. Oncotarget. 2016;7:59618-29.
811. Raymakers AJN, Sadatsafavi M, Sin DD, et al. Inhaled Corticosteroids and the Risk of Lung Cancer in COPD: A Population-Based Cohort Study. Eur. Respir. J. 2019; 53:1801257.
812. Cote CG, Celli BR. BODE index: a new tool to stage and monitor progression of chronic obstructive pulmonary disease. Pneumonol Alergol Pol. 2009;77(3):305-13.
813. Valerio G, Bracciale P, Grazia D'Agostino A. Effect of bosentan upon pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. Ther Adv Respir Dis. 2009;3(1):15-21. doi:10.1177/1753465808103499.
814. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obsructive pulmonary disease. N. Engl. J. Med. 2004;350(10):1005-12. doi:10.1056/NEJMoa021322.
815. Parikh MA, Aaron CP, Hoffman EA, et al. Angiotensin-Converting Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers and Longitudinal Change in Percent Emphysema on Computed Tomography. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis Lung Study. Ann Am Thorac Soc. 2017;14(5):649-58. doi:10.1513/AnnalsATS.201604-317OC.
816. Kristensen KE, Torp-Pedersen C, Gislason GH, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers in patients with abdominal aortic aneurysms: nation-wide cohort study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2015;35(3):733-40. doi:10.1161/ATVBAHA.114.304428.
817. Donath E, Chaudhry A, Hernandez-Aya LF, Lit L. A metaanalysis on the prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of disease exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Respir Med. 2013;107: 1385-92.
818. Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. Am J Med. 2010;123(11):1001-6. doi:10.1016/j.amjmed.2010.06.019.
819. Albert RK, Au DH, et al. A Randomized Trial of Long-Term Oxygen for COPD with Moderate Desaturation. N Engl J Med. 2016;375(17):1617-27. doi:10.1056/NEJMoa1604344.
820. Krammer F, Smith GJD, Fouchier RAM, et al. Influenza (Primer). Nature Reviews: Disease Primers. 2018;4:3. doi:10.1038/s41572-018-0002-y.
821. Williamson E, Walker AJ, Bhaskaran KJ, et al. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients. MedRxiv; 2020. Tal-Singer R, Crapo JD. COPD at the Time of COVID-19: A COPD Foundation Perspective. Chronic obstructive pulmonary diseases (Miami, Fla.). 2020;7(2):73-5. doi:10.15326/jcopdf.7.2.2020.0149.
822. Wang L, He W, Yu X, et al. Coronavirus Disease 2019 in elderly patients: characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. Journal of Infection. 2020;80(6):639-45. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.019.
823. Clayton TC, Thompson M, Meade TW. Recent respiratory infection and risk of cardiovascular disease: case-control study through a general practice database. Eur. Heart J. 2008;29:96-103. doi:10.1093/eurheartj/ehm516.
824. Shea KM, Edelsberg J, Weycker D, et al. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. Open Forum Infect Dis. 2014;1(1):ofu024. doi:10.1093/ofid/ofu024
825. Soto-Gomez N, Anzueto A, Waterer GW, et al. Pneumonia: an arrhythmogenic disease? Am J Med. 2013;126(1):43-8. doi:10.1016/j.amjmed.2012.08.005.
826. Corrales-Medina VF, Alvarez KN, Weissfeld LA, et al. Association between hospitalization for pneumonia and subsequent risk of cardiovascular disease. JAMA. 2015;313(3):264-74. doi:10.1001/jama.2014.18229.
827. Corrales-Medina VF, Taljaard M, Yende S, et al. Intermediate and long-term risk of new-onset heart failure after hospitalization for pneumonia in elderly adults. Am Heart J. 2015;170(2):306-12. doi:10.1016/j.ahj.2015.04.028.
828. Havers FP, Moro PL, Hunter P, et al. Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid, and Acellular Pertussis Vaccines: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2019. MMWR. 2020;69(RR-3):77-83.
829. Nici L, Donner C, Wouters E, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. Am J Respir Crit Care Med. 2006;173:1390-413.
830. Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, et al. Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2007;131:4S-42S.
831. Puhan MA, Gimeno-Santos E, Scharplatz M, et al Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2011;(10):CD005305.
832. Celli B. R. Pulmonary rehabilitation in patients with COPD. Am J Respir Crit Care Med. 1995;152:861-4.
833. Troosters T, Casaburi R, Gosselink R, Decramer M. Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2005;172:19-38.
834. Kubazhi K, Solovyova AV, Rakita DR. Comparative study of the function of external respiration in patients with COPD in combination with coronary artery disease and hypertension. Modern issues of science and education. 2012;(2):77. (In Russ.) Кубажи К., Соловьева А. В., Ракита Д. Р. Сравнительное исследование функции внешнего дыхания у больных ХОБЛ в сочетании с ИБС и артериальной гипертензией. Современные вопросы науки и образования. 2012;(2):77.
835. Ignatova GL, Antonov OV, Rodionova VN. Impaired respiratory function in the combined course of COPD and coronary heart disease. Consilium Medicum. 2014;(11):28-32. (In Russ.) Игнатова Г. Л., Антонов О. В., Родионова В. Н. Нарушение функции внешнего дыхания при сочетанном течении ХОБЛ и ИБС. Consilium Medicum. 2014;(11):28-32.
836. Adamson PD, Anderson JA, Brook RD, et al. Cardiac Troponin I and Cardiovascular Risk in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. J Am Coll Cardiol. 2018;72(10):1126-37.
837. Høiseth AD, Neukamm A, Karlsson BD, et al. Elevated high-sensitivity cardiac troponin T is associated with increased mortality after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2011;66(9):775-81. doi:10.1136/thx.2010.153122.
838. Kaszuba E, Odeberg H, Råstam L, Halling A. Impact of heart failure and other comorbidities on mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a register-based, prospective cohort study. BMC Fam Pract. 2018;19(1):178. doi:10.1186/s12875-018-0865-8.
839. Desai R, Patel U, Singh S, et al. The burden and impact of arrhythmia in chronic obstructive pulmonary disease: Insights

from the National Inpatient Sample. Int J Cardiol. 2019;281:49-55. doi:10.1016/j.ijcard.2019.01.074.
840. Wang M, Lin EP, Huang LC, et al. Mortality of Cardiovascular Events in Patients With COPD and Preceding Hospitalization for Acute Exacerbation. Chest. 2020;158(3):973-85. doi:10.1016/j.chest.2020.02.046.
841. Zielinski J, MacNee W, Wedzicha J, et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. Monaldi Arch Chest Dis. 1997;52(1):43-7.
842. Karoli NA, Rebrov AP. Predicting risk factors of death in patients with COPD (based on results of a prospective observational study). PULMONOLOGIYA. 2007;(3):77-80. (In Russ.) Кароли Н. А., Ребров А. П. Предикторы риска смерти пациентов с ХОБЛ (по результатам проспективного динамического наблюдения). Пульмонология. 2007;(3):77-80. doi:10.18093/0869-0189-2007-0-3-77-80.
843. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2005;60(11):925-31. doi:10.1136/thx.2005.040527.
844. Andreassen H, Vestbo J. Chronic obstructive pulmonary disease as a systemic disease: an epidemiological perspective. Eur Respir J Suppl. 2003;46:2s-4s. doi:10.1183/09031936.03.00000203.
845. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in die prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998:157:1791-7.
846. Almagro P, Martinez-Camblor P, Soriano JB, et al: Finding the best thresholds of FEV1 and dyspnea to predict 5-year survival in COPD patients: the COCOMICS study. PLoS One. 2014;9(2):e89866. doi:10.1371/journal.pone.0089866/
847. Boulet LP, Reddel HK, Bateman E, et al. The Global Initiative for Asthma (GINA): 25 years later. Eur Respir J. 2019;54(2):1900598. doi:10.1183/13993003.00598-2019.
848. To T, Stanojevic S, Moores G, et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. BMC Public Health. 2012;12:204. doi:10.1186/1471-2458-12-204.
849. GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet Respir Med. 2020;8(6):585-96. doi:10.1016/S2213-2600(20)30105-3.
850. Small M, Anderson P, Vickers A, et al. Importance of inhaler-device satisfaction in asthma treatment: real-world observations of physician-observed compliance and clinical/patient-reported outcomes. Adv Ther. 2011;28(3):202-12. doi:10.1007/s12325-010-0108-4.
851. Weatherburn CJ, Guthrie B, Mercer SW, et al. Comorbidities in adults with asthma: Population-based cross-sectional analysis of 1.4 million adults in Scotland. Clinical and Experimental Allergy. 2017;47(10):1246-52. doi:10.1111/cea.12971.
852. Engelkes M, de Ridder MA, Svensson E, et al. Multinational cohort study of mortality in patients with asthma and severe asthma. Respir Med. 2020;165:105919. doi:10.1016/j.rmed.2020.105919.
853. Veenendaal M, Westerik JAM, van den Bemt L, et al. Age- and sex-specific prevalence of chronic comorbidity in adult patients with asthma: A reallife study. NPJ Primary Care Respiratory Medicine. 2019;29(1):14. doi:10.1038/s41533-019-0127-9.
854. Su X, Ren Y, Li M, et al. Prevalence of Comorbidities in Asthma and Nonasthma Patients: A Meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2016;95(22):e3459. doi:10.1097/MD.0000000000003459.
855. Laidlaw TM, Mullol J, Woessner KM, et al. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps and Asthma. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9(3):1133-41. doi:10.1016/j.jaip.2020.09.063.
856. Kryukov AI, Zarapkin GYu, Romanenko SG, et al. The prevalence and structure of diseases of the nose and paranasal sinuses among the adult population of the metropolis. Russian rhinology. 2017;25(1):3-6. (In Russ.) Крюков А. И., Царапкин Г. Ю., Романенко С. Г. и др. Распространенность и структура заболеваний носа и околоносовых пазух среди взрослого населения мегаполиса. Российская ринология. 2017;25(1):3-6. doi:10.17116/rosrino20172513-6.
857. Massoth L, Anderson C, McKinney KA. Asthma and Chronic Rhinosinusitis: Diagnosis and Medical Management. Med Sci (Basel). 2019;7(4):53. doi:10.3390/medsci7040053.
858. Bousquet J, Schünemann HJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma Working Group. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. J Allergy Clin Immunol. 2020;145(1):70-80.e3. doi:10.1016/j.jaci.2019.06.049.
859. Astafieva NG, Baranov AA, Vishneva EA, et al. Allergic rhinitis. Russian Rhinology. 2020;28(4):24656. (In Russ.) Астафьева Н. Г., Баранов А. А., Вишнева Е. А. и др. Аллергический ринит. Российская ринология. 2020;28(4):246-56. doi:10.17116/rosrino202028041246
860. Khaitov M, Namazova-Baranova L, Ilyina N, et al. 2019 ARIA: care pathways for allergic rhinitis in Russia. Russian Journal of Allergy. 2020;17(1):7-22. (In Russ.) Хаитов М. Р., Намазова-Баранова Л. С., Ильина Н. И. и др. ARIA 2019: алгоритмы оказания помощи при аллергическом рините в России. Российский Аллергологический Журнал. 2020;17(1):7-22. doi:10.36691/RAJ.2020.17.1.001.
861. Brożek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. J Allergy Clin Immunol. 2017;14(4):950-8. doi:10.1016/j.jaci.2017.03.050.
862. Nenasheva NM. T2-high and T2-low bronchial asthma, endotype characteristics and biomarkers. PULMONOLOGIYA. 2019;29(2):216-28. (In Russ.) Ненашева Н. М. Т2-бронхиальная астма: характеристика эндотипа и биомаркеры. Пульмонология. 2019;29(2):216-28. doi:10.18093/0869-0189-2019-29-2-216-228.
863. Kim DH, Han K, Kim SW. Relationship Between Allergic Rhinitis and Mental Health in the General Korean Adult Population. Allergy Asthma Immunol Res. 2016;8(1):49-54. doi:10.4168/aair.2016.8.1.49.
864. Piskunov GZ, Moiseeva Yu P. Polypous rhinosinusitis, 2nd ed., additional M.: MEDpress inform, 2021, 136 p. (In Russ.) Пискунов Г. З., Моисеева Ю. П. Полипозный риносинусит, 2-е изд., доп. М.: МЕДпрессинформ, 2021, 136 с.
865. Palmer JN, Messina JC, Biletch R, et al. A cross-sectional, population-based survey of U.S. adults with symptoms of chronic rhinosinusitis. Allergy Asthma Proc. 2019;40(1):48-56. doi:10.2500/aap.2019.40.4182.
866. Beule A. Epidemiology of chronic rhinosinusitis, selected risk factors, comorbidities, and economic burden. GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg. 2015;14:Doc11. doi:10.3205/cto000126.
867. Zhang Y, Gevaert E, Lou H, et al. Chronic rhinosinusitis in Asia. J Allergy Clin Immunol. 2017;140(5):1230-9. doi:10.1016/j.jaci.2017.09.009.
868. Kozlov VS, Savlevich EL. Polypous rhinosinusitis. Modern approaches to the study of pathogenesis, diagnosis and

treatment. Bulletin of otorhinolaryngology. 2015;80(4):95-9. (In Russ.) Козлов В. С., Савлевич Е. Л. Полипозный риносинусит. Современные подходы к изучению патогенеза, диагностике и лечению. Вестник оториноларингологии. 2015;80(4):95-9. doi:10.17116/otorino201580495-99.

869. Tan BK, Chandra RK, Pollak J, et al. Incidence and associated premorbid diagnoses of patients with chronic rhinosinusitis. J Allergy Clin Immunol. 2013;131(5):1350-60. doi:10.1016/j.jaci.2013.02.002.
870. Wojas O, Arcimowicz M, Furmańczyk K, et al. The relationship between nasal polyps, bronchial asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis, and non-allergic rhinitis. Postepy Dermatol Alergol. 2021;38(4):650-6. doi:10.5114/ada.2020.94400.
871. Rajan JP, Wineinger NE, Stevenson DD, White AA. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: A meta-analysis of the literature. J Allergy Clin Immunol. 2015;135(3):676-81.e1. doi:10.1016/j.jaci.2014.08.020.
872. Knyazheskaya NP. Aspirin bronchial asthma and leukotriene antagonists. Russian Medical Journal. 2000;12:505. (In Russ.) Княжеская Н. П. Аспириновая бронхиальная астма и антагонисты лейкотриенов. Русский медицинский журнал. 2000;12:505.
873. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I.J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018;32(5):657-82.
874. Schneider L, Hanifin J, Boguniewicz M, et al. Study of the atopic march: development of atopic comorbidities. Pediatr Dermatol. 2016;33(4):388-98.
875. Bieber T. Atopic dermatitis 2.0: from the clinical phenotype to the molecular taxonomy and stratified medicine. Allergy. 2012;67(12):1475-82.
876. van der Hulst AE, Klip H, Brand PL. Risk of developing asthma in young children with atopic eczema: a systematic review. J Allergy Clin Immunol. 2007;120(3):565-9. doi:10.1016/j.jaci.2007.05.042.
877. Aw M, Penn J, Gauvreau GM, et al. Atopic March: Collegium Internationale Allergologicum Update 2020. Int Arch Allergy Immunol. 2020;181(1):1-10. doi:10.1159/000502958.
878. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. Nat Genet. 2006;38(4):441-6. doi:10.1038/ng1767.
879. Gandhi NA, Pirozzi G, Graham NM. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. Expert Rev Clin Immunol. 2017;13(5):425-37. doi:10.1080/1744666X.2017.1298443.
880. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al.; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. Allergy. 2014;69(8):1008-25.
881. Ebisawa M, Ito K, Fujisawa T; Committee for Japanese Pediatric Guideline for Food Allergy, The Japanese Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology; Japanese Society of Allergology. Japanese guidelines for food allergy 2020. Allergol Int. 2020;69(3):370-86. doi:10.1016/j.alit.2020.03.004.
882. Emons JAM, Gerth van Wijk R. Food Allergy and Asthma: Is There a Link?. Curr Treat Options Allergy. 2018;5(4):436-44. doi:10.1007/s40521-018-0185-1.
883. Liu AH, Jaramillo R, Sicherer SH, et al. National prevalence and risk factors for food allergy and relationship to asthma: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. J Allergy Clin Immunol. 2010;126(4):798-806. doi:10.1016/j.jaci.2010.07.026.
884. Dellon ES, Hirano I. Epidemiology and Natural History of Eosinophilic Esophagitis. Gastroenterology. 2018;154(2):319-32.e3. doi:10.1053/j.gastro.2017.06.067.
885. Hruz P, Straumann A, Bussmann C, et al. Escalating incidence of eosinophilic esophagitis: a 20-year prospective, population-based study in Olten County, Switzerland. J Allergy Clin Immunol. 2011;128(6):1349-50.e1345. doi:10.1016/j.jaci.2011.09.01371-78.
886. Prasad GA, Alexander JA, Schleck CD, et al. Epidemiology of eosinophilic esophagitis over three decades in Olmsted County, Minnesota. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009;7(10):1055-61. doi:10.1016/j.cgh.2009.06.023.
887. Durrani SR, Mukkada VA, Guilbert TW. Eosinophilic Esophagitis: an Important Comorbid Condition of Asthma? Clin Rev Allergy Immunol. 2018;55(1):56-64. doi:10.1007/s12016-018-8670-7.
888. Shaheen NJ, Mukkada V, Eichinger CS, et al. Natural history of eosinophilic esophagitis: a systematic review of epidemiology and disease course. Dis Esophagus. 2018;31(8):4-14.
889. Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS, et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(4):70-97. (In Russ.) Ивашкин В. Т., Маев И. В., Трухманов А. С., и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(4):70-97. doi:10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97.
890. Peery AF, Crockett SD, Barritt AS, et al. Burden of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States. Gastroenterology 2015;149(7):1731-41.
891. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC., Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. Gut. 2014;63(6):871-80.
892. Hom C, Vaezi MF. Extra-esophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: diagnosis and treatment. Drugs. 2013;73(12):1281-95.
893. Beituganova IM, Chuchalin AG. Reflux induced bronchial asthma. breast cancer. RMJ. 1998;17(6):1102-8. (In Russ.) Бейтуганова И. М., Чучалин А. Г. Рефлюксиндуцированная бронхиальная астма. РМЖ. 1998;17(6):1102-8.
894. Pleshko RI, Sukhodolo IV, Ogorodova LM. Morphofunctional aspects of the conjugacy of bronchial asthma and gastroesophageal reflux. Bulletin of Siberian medicine. 2005;(4):54-9. (In Russ.) Плешко Р. И., Суходоло И. В., Огородова Л. М. Морфофункциональные аспекты сопряженности бронхиальной астмы и гастроэзофагеального рефлюкса. Бюллетень сибирской медицины. 2005;(4):54-9.
895. Irani C, Adib S, Halaby G, Sibai A. Obesity/overweight and asthma control in LEBANESE adults: a cross-sectional study. BMC Public Health. 2019;19(1):769. doi:10.1186/s12889-019-7116-3.
896. Forte GC, Almeida JC, da Silva DTR, et al. Association between anthropometric markers and asthma control, quality of life and pulmonary function in adults with asthma. Journal of Human Nutrition and Dietetics. 2019;32(1):80-5. doi:10.1111/jhn.12584.
897. Rastogi D, Fraser S, Oh J, et al. Inflammation, metabolic dysregulation, and pulmonary function among obese urban adolescents with asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2015;191:149-60.
898. Gibeon D, Batuwita K, Osmond M, et al. Obesity-associated severe asthma represents a distinct clinical phenotype: analysis

of the British Thoracic Society Difficult Asthma Registry Patient cohort according to BMI. Chest. 2013;143:406-14.
899. Al-Alwan A, Bates JH, Chapman D, et al. The non-allergic asthma of obesity: a matter of distal lung compliance. Am J Respir Crit Care Med. 2014;189:1494-502.
900. Sideleva O, Suratt BT, Black KE, et al. Obesity and asthma: an inflammatory disease of adipose tissue not the airway. Am J Respir Crit Care Med. 2012;186:598-605.
901. Peters MC, McGrath KW, Hawkins GA, et al. Plasma interleukin-6 concentrations, metabolic dysfunction, and asthma severity: a cross-sectional analysis of two cohorts. Lancet Respir Med. 2016;4:574-84.
902. Shimobayashi M, Albert V, Woelnerhanssen B, et al. Insulin resistance causes inflammation in adipose tissue. J Clin Invest. 2018;128:1538-50.
903. Tregoning JS, Mallia P. Modulating airway glucose to reduce respiratory infections. Expert Rev Respir Med. 2019;13:121-4.
904. Adeniyi FB, Young T. Weight loss interventions for chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2012;(7):CD009339. doi:10.1002/14651858.
905. Moreira A., Bonini M., Garcia-Larsen V, et al. Weight loss interventions in asthma: EAACI evidence-based clinical practice guideline (part I). Allergy. 2013;68(4):425-39.
906. Pite H, Aguiar L, Morello J, et al. Metabolic Dysfunction and Asthma: Current Perspectives. J Asthma Allergy. 2020;13:237-47. doi:10.2147/JAA.S208823.
907. Brumpton BM, Camargo CA Jr, Romundstad PR, et al. Metabolic syndrome and incidence of asthma in adults: the HUNT study. Eur Respir J. 2013;42(6):1495-502. doi:10.1183/09031936.00046013.
908. Nowakowska M, Zghebi SS, Ashcroft DM, et al. The comorbidity burden of type 2 diabetes mellitus: patterns, clusters and predictions from a large English primary care cohort. BMC Med. 2019;17:145
909. Zou XZ, Gong ZC, Liu T, et al. Involvement of epithelial-mesenchymal transition afforded by activation of LOX-1/TGF-β1/KLF6 signaling pathway in diabetic pulmonary fibrosis. Pulm Pharmacol Ther. 2017;44:70-7. doi:10.1016/j.pupt.2017.03.012.
910. Klein OL, Krishnan JA, Glick S., et al. Systematic review of the association between lung function and Type 2 diabetes mellitus. Diabetic Medicine. 2010;27(9):977-87. doi:10.1111/j.1464-5491.2010.03073.x.
911. Cazzola M, Calzetta L, Bettoncelli G, et al. Cardiovascular disease in asthma and COPD: A population-based retrospective cross-sectional study. Respir Med. 2012;106:249-56.
912. Borovkov NN, Dobrotina IS, Berdnikova LV. Features of blood pressure according to daily monitoring data in patients with arterial hypertension against the background of exacerbation of bronchial asthma. Medical almanac. 2012;1:152-83. (In Russ.) Боровков Н. Н., Добротина И. С., Бердникова Л. В. Особенности артериального давления по данным суточного мониторирования у больных артериальной гипертензией на фоне обострения бронхиальной астмы. Медицинский альманах. 2012;1:152-83.
913. Karmazina MV, Budnevsky AV. Bronchial asthma and hypertension: features of the clinical and psychological status and rehabilitation of patients with combined pathology. Scientific and medical bulletin of the central Chernozem region. 2008;32:63-9. (In Russ.) Гармазина М. В., Будневский А. В. Бронхиальная астма и гипертоническая болезнь: особенности клинико-психологического статуса и реабилитации пациентов с сочетанной патологией. Научно-медицинский вестник центрального Черноземья. 2008;32:63-9.
914. Uryagiev OM. Bronchial asthma and diseases of the cardiovascular system. Zemsky doctor. 2015;(4):5-14. (In Russ.) Урясьев О. М. Бронхиальная астма и заболевания сердечно-сосудистой системы. Земский врач. 2015;(4):5-14.
915. Ushakov VF. Investigation of the relationship of markers of inflammation with blood pressure in patients with bronchial asthma with pulmogenic arterial hypertension. Medical science and education of the Urals. 2010;4(11):87-9. (In Russ.) Ушаков В. Ф. Исследование связи маркеров воспаления с уровнем артериального давления у больных бронхиальной астмой с пульмогенной артериальной гипертензией. Мед. наука и образование Урала. 2010;4(11):87-9.
916. Moore WC, Hastie AT, Li X, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. Sputum neutrophil counts are associated with more severe asthma phenotypes using cluster analysis. J. Allergy Clin. Immunol. 2014;133 (6):1557-63.e5. doi:10.1016/j.jaci.2013.10.011.
917. Bozek A, Rogala B, Bednarski P. Asthma, COPD and comorbidities in elderly people. J Asthma. 2016;53(9):943-7. doi:10.3109/02770903.2016.1170139.
918. Lee HM, Truong ST, Wong ND. Association of adult-onset asthma with specific cardiovascular conditions. Respir Med. 2012;106:948-53.
919. Gordeyeva NV, Demko IV, Petrova MM, Artyukhov IP. Clinic and treatment of bronchial asthma, combined with cardiovascularpa thology. Bulletin of Siberian Medicine. 2007;6(2):90-7. (In Russ.) Демко И. В., Гордеева Н. В., Петрова М. М., Артюхов И. П. Клиника и лечение бронхиальной астмы, сочетающейся с патологией сердечно-сосудистой системы. Бюллетень сибирской медицины. 2007;6(2):90-7. doi:10.20538/1682-0363-2007-2-90-97.
920. Onufrak SJ, Abramson JL, Austin HD, et al. Relation of Adult-Onset Asthma to Coronary Heart Disease and Stroke. Am J Cardiol 2008;101:1247-52.
921. Hua ML, Li L, Diao LL. Bronchial asthma and risk of 4 specific cardiovascular diseases and cardiovascular mortality: a meta-analysis of cohort studies. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2022;26(14):5081-91. doi:10.26355/eurrev_202207_29294.
922. Kim J, Purushottam B, Chae YK, et al. Relation Between Common Allergic Symptoms and Coronary Heart Disease Among NHANES III Participants. Am J Cardiol. 2010;7(106): 984-7.
923. Rhee TM, Choi EK, Han KD, et al. Impact of the Combinations of Allergic Diseases on Myocardial Infarction and Mortality. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9(2):872-80.e4. doi:10.1016/j.jaip.2020.09.008.
924. Gurgone D, McShane L, McSharry C, et al. Cytokines at the Interplay Between Asthma and Atherosclerosis? Front Pharmacol. 2020;11:166. doi:10.3389/fphar.2020.00166.
925. Fernández-Gallego N, Castillo-González R, Méndez-Barbero N, et al. The impact of type 2 immunity and allergic diseases in atherosclerosis. Allergy. 2022;77(11):3249-66. doi:10.1111/all.15426.
926. Warnier MJ, Rutten FH, Kors JA, et al. Cardiac arrhythmias in adult patients with asthma. J Asthma 2012;9(49):942-6.
927. Chan WL, Yang KP, Chao TF, et al. The association of asthma and atrial fibrillation--a nationwide population-based nested case-control study. Int J Cardiol. 2014;176(2):464-9. doi:10.1016/j.ijcard.2014.07.087.
928. Marchenko VN, Trofimov VI, Alexandrin VA, et al. Neurovegetative regulation of the cardiorespiratory functional

system in patients with bronchial asthma. Bulletin of Modern Clinical Medicine. 2010;(3):26-9. (In Russ.) Марченко В. Н., Трофимов В. И., Александрин В. А. и др. Нейровегетативная регуляция кардиореспираторной функциональной системы у больных бронхиальной астмой. Вестник современной клинической медицины. 2010;(3):26-9.

929. Rosero SZ, Zareba W, Moss AJ, et al. Asthma and the risk of cardiac events in the Long QT syndrome. Long QT Syndrome Investigative Group. Am J Cardiol. 1999;84(12):1406-11. doi:10.1016/s0002-9149(99)00586-x.
930. Belyalov FI. Treatment of diseases in conditions of comorbidity. M.: GEOTAR-Media, 2016, p. 544. (In Russ.) Белялов Ф. И. Лечение болезней в условиях коморбидности. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016, с. 544.
931. Iribarren C, Tolstykh IV, Miller MK, et al. Adult asthma and risk of coronary heart disease, cerebrovascular disease, and heart failure: a prospective study of 2 matched cohorts. Am J Epidemiol. 2012;176(11):1014-24. doi:10.1093/aje/kws181.
932. Ingebrigtsen TS, Marott JL, Vestbo J, et al. Coronary heart disease and heart failure in asthma, COPD and asthma-COPD overlap. BMJ Open Respir Res. 2020;7(1):e000470. doi:10.1136/bmjresp-2019-000470.
933. Demko IV, Sobko EA, Kraposhina AYu, et al. Features of remodeling of the right and left parts of the heart in patients with bronchial asthma. Siberian Medical Review. 2016;(3):48-55. (In Russ.) Демко И. В., Собко Е. А., Крапошина А. Ю. и др. Особенности ремоделирования правых и левых отделов сердца у больных бронхиальной астмой. Сибирское медицинское обозрение. 2016;(3):48-55.
934. Obstructive sleep apnea syndrome: diagnosis and conservative treatment. The position of a neurologist. Methodological recommendations. Edited by A. I. Kryukov. M., Department of Health of the city of Moscow. 2020. 25 p. (In Russ.) Синдром обструктивного апноэ сна: диагностика и консервативное лечение. Позиция невролога. Методические рекомендации. Под редакцией А. И. Крюкова. М., Департамент здравоохранения города Москвы. 2020. 25 с.
935. Kong DL, Qin Z, Shen H, et al. Association of Obstructive Sleep Apnea with Asthma: A Meta-Analysis. Sci Rep. 2017;7. doi:10.1038/S41598-017-04446-6.
936. Julien JY, Martin JG, Ernst P, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea-hypopnea in severe versus moderate asthma. J Allergy Clin Immunol. 2009;124:371-6. doi:10.1016/J.JACI.2009.05.016.
937. Dixon AE, Poynter ME. Mechanisms of Asthma in Obesity. Pleiotropic Aspects of Obesity Produce Distinct Asthma Phenotypes. Am J Respir Cell Mol Biol. 2016;54:601-8. doi:10.1165/RCMB.2016-0017PS.
938. Becerra MB, Becerra BJ, Teodorescu M. Healthcare burden of obstructive sleep apnea and obesity among asthma hospitalizations: Results from the U.S.-based Nationwide Inpatient Sample. Respir Med. 2016;117:230-6. doi:10.1016/J.RMED.2016.06.020.
939. Teodorescu M, Broytman O, Curran-Everett D, et al.; National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute Severe Asthma Research Program (SARP) Investigators. Obstructive sleep apnea risk, asthma burden, and lower airway inflammation in adults in the Severe Asthma Research Program (SARP) II. J Allergy Clin Immunol Pract. 2015;3:566-75.e1.
940. ten Brinke A, Sterk PJ, Masclee AA, et al. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. Eur Respir J. 2005;26:812-8.
941. Wang Y, Liu K, Hu K, et al. Impact of obstructive sleep apnea on severe asthma exacerbations. Sleep Med. 2016;26:1-5.
942. Plojoux J, Charbonnier F, Janssens JP. Pneumologie: Asthme, mucoviscidose et pression positive nocturne [New treatments in respiratory medicine in 2018: asthma, cystic fibrosis and nocturnal positive pressure (CPAP or NIV)]. Rev Med Suisse. 2019;15(N° 632-633):96-100. French.
943. Mel'nichenko GA, Belaya ZhE, Rozhinskaya LYa, et al. Russian federal clinical guidelines on the diagnostics, treatment, and prevention of osteoporosis. Problems of Endocrinology. 2017;63(6):392-426. (In Russ.) Мельниченко Г. А., Белая Ж. Е., Рожинская Л. Я. и соавт. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. Проблемы эндокринологии. 2017;63(6):392-426. doi:10.14341/probl2017636392-426.
944. Jones A, Fay JK, Burr M, et al. Inhaled corticosteroid effects on bone metabolism in asthma and mild chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2002;2002(1):CD003537. doi:10.1002/14651858.CD003537.
945. Suissa S, Baltzan M, Kremer R, Ernst P. Inhaled and nasal corticosteroid use and the risk of fracture. Am J Respir Crit Care Med. 2004;169(1):83-8. doi:10.1164/rccm.200305-640OC.
946. Shaporova NL, Trofimov VN. Secondary osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary pathology. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2013;(11):54-7. (In Russ.) Шапорова Н. Л., Трофимов В. Н. Вторичный остеопороз у пациентов с хронической обструктивной патологией легких. Медицинский совет. 2013;(11):54-7. doi:10.21518/2079-701X-2013-11-54-57.
947. Cassim R, Russell MA, Lodge CJ, et al. The role of circulating 25 hydroxyvitamin D in asthma: a systematic review. Allergy. 2015;70(4):339-54. doi:10.1111/all.12583.
948. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. Lancet Respir Med. 2017;5(11):881-90. doi:10.1016/S2213-2600(17)30306-5. Erratum in: Lancet Respir Med. 2018;6(6):e27.
949. Andújar-Espinosa R, Salinero-González L, Illán-Gómez F, et al. Effect of vitamin D supplementation on asthma control in patients with vitamin D deficiency: the ACVID randomised clinical trial. Thorax. 2021;76(2):126-33. doi:10.1136/thoraxjnl-2019-213936.
950. Williamson A, Martineau AR, Sheikh A, et al. Vitamin D for the management of asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2023;2(2):CD011511. doi:10.1002/14651858.CD011511.pub3.
951. Krivosheev VV, Nikitina LU, Kozlovsky IV, et al. Smoking and vitamin D. Narcology. 2023;22(8):40-9. (In Russ.) Кривошеев В. В., Никитина Л. Ю., Козловский И. В. и др. Курение и витамин D. Наркология. 2023;22(8):40-9. doi:10.25557/1682-8313.2023.08.40-49.
952. Sivolap YuP. Systematics and treatment of anxiety disorders. S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2020;120(7):1217. (In Russ.) Сиволап Ю. П. Систематика и лечение тревожных расстройств. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2020;120(7):121-7. doi:10.17116/jnevro2020120071121.
953. Ye G, Baldwin DS, Hou R. Anxiety in asthma: a systematic review and meta-analysis. Psychol Med. 2021;51(1):11-20. doi:10.1017/S0033291720005097.
954. Goodwin RD, Jacobi F, Thefeld W. Mental disorders and asthma in the community. Arch Gen Psychiatry. 2003;60(11):1125-30. doi:10.1001/archpsyc.60.11.1125.

955. Brodskaya ON. Comorbid diseases in bronchial asthma. Practical pulmonology. 2017;(2):3-13. (In Russ.) Бродская О. Н. Коморбидные заболевания при бронхиальной астме. Практическая пульмонология. 2017;(2):3-13. EDN ZSHJAP.
956. Bogovin LV, Otradnova AA, Monakhova VV, Shabanova AS. The effect of anxiety and depressive disorders on the course of bronchial asthma. Bulletin of physiology and pathology of respiration. 2014;(52):29-33. (In Russ.) Боговин Л. В., Отраднова А. А., Монахова В. В., Шабанова А. С. Влияние тревожно-депрессивных расстройств на течение бронхиальной астмы. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2014;(52):29-33.
957. Avdeev SN, Pozdnakova AA, Gaynitdinova VV, et al. Asthma in older adults with severe coronavirus disease 2019: Clinical outcomes and predictors of mortality. Ann Allergy Asthma Immunol. 2022;128(2):213-15. doi:10.1016/j.anai.2021.10.016.
958. Reed CE. Asthma in the elderly: diagnosis and management. J Allergy Clin Immunol. 2010;126:681-7.
959. Gibson PG, McDonald VM, Marks GB. Asthma in older adults. Lancet. 2010;376:803-13.
960. Slavin RG, Haselkorn T, Lee JH, et al. Asthma in older adults: observations from the epidemiology and natural history of asthma: outcomes and treatment regimens (TENOR) study. Ann Allergy Asthma Immunol. 2006;96:406-14.
961. Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS, et al. Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association on the Diagnostics and Treatment of Eosinophilic Esophagitis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018;28(6):84-98. (In Russ.) Ивашкин В. Т., Маев И. В., Трухманов А. С. и др. Клинические рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эозинофильного эзофагита. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(6):84-98. doi:10.22416/1382-4376-2018-28-6-84-98.
962. Khan S, Orenstein SR. Eosinophilic gastroenteritis: epidemiology, diagnosis and management. Paediatr Drugs. 2002;4(9):563-70.
963. Dixon AE, Peters U. The effect of obesity on lung function. Expert Rev Respir Med. 2018;12(9):755-67. doi:10.1080/17476348.2018.1506331.
964. Klevtsova OV, Krasnova YN, Petukhova EA. Disorders of external respiration in patients with acute coronary syndrome and stable angina pectoris. Siberian Medical Journal. 2009;90(7):41-3. (In Russ.) Клевцова О. В., Краснова Ю. Н., Петухова Е. А. Нарушения функции внешнего дыхания у больных с острым коронарным синдромом и стабильной стенокардией. Сибирский медицинский журнал. 2009;90(7):41-3.
965. Ostroumova OD, Goloborodova IV, Voevodina NYu, et al. Asthma and cardiovascular disease. Consilium Medicum. 2018;20(5):8-16. (In Russ.) Остроумова О. Д., Голобородова И. В., Воеводина Н. Ю. и др. Бронхиальная астма и сердечно-сосудистые заболевания. Consilium Medicum. 2018;20(5):8-16. doi:10.26442/2075-1753_2018.5.8-16.
966. Cosman F, De Beur SJ, Leboff MS, et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Osteoporos Int. 2014;25(10):2359-81. doi:10.1007/S00198-014-2794-2.
967. Paller AS, Bansal A, Simpson EL, et al. Clinically Meaningful Responses to Dupilumab in Adolescents with Uncontrolled Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Post-hoc Analyses from a Randomized Clinical Trial. Am J Clin Dermatol. 2020;21(1):119-31. doi:10.1007/s40257-019-00478-y.
968. Carr S, Chan ES, Watson W. Correction to: Eosinophilic esophagitis. Allergy Asthma Clin Immunol. 2019;15:22. doi:10.1186/s13223-019-0336-3.
969. Loizou D, Enav B, Komlodi-Pasztor E, et al. A pilot study of omalizumab in eosinophilic esophagitis. PLoS ONE. 2015;10(3):0113483.
970. Straumann A. Medical therapy in eosinophilic oesophagitis. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2015;29(5):805-14.
971. Rothenberg ME, Wen T, Greenberg A, et al. Intravenous anti-IL-13 mAb QAX576 for the treatment of eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol. 2015;135(2):500-7.
972. Chatila AT, Nguyen MTT, Krill T, et al. Natural history, pathophysiology and evaluation of gastroesophageal reflux disease. Dis Mon. 2020;66(1):100848. doi:10.1016/j.disamonth.2019.02.001.
973. Scott HA, Gibson PG, Garg ML, et al. Dietary restriction and exercise improve airway inflammation and clinical outcomes in overweight and obese asthma: a randomized trial. Clin Exp Allergy. 2013;43(1):36-49. doi:10.1111/cea.12004.
974. Serrano-Pariente J, Plaza V, Soriano JB, et al.; CPASMA Trial Group. Asthma outcomes improve with continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea. Allergy. 2017;72(5):802-12. doi:10.1111/all.13070.
975. Edgell H, Moore LE, Chung C, et al. Short-term cardiovascular and autonomic effects of inhaled salbutamol. Respir Physiol Neurobiol. 2016;231:14-20. doi:10.1016/j.resp.2016.05.014.
976. Olenchock BA, Fonarow GG, Pan W, et al.; Get With The Guidelines Steering Committee. Current use of beta blockers in patients with reactive airway disease who are hospitalized with acute coronary syndromes. Am J Cardiol. 2009;103(3):295-300. doi:10.1016/j.amjcard.2008.09.081.
977. Shul'zhenko LV, Bolotova EV. Efficacy and safety of long-acting beta-2-agonists. PULMONOLOGIYA. 2015;25(1):113-8. (In Russ.) Шульженко Л. В., Болотова Е. В. Эффективность и безопасность агонистов #b2-адренорецепторов ультрадлительного действия. Пульмонология. 2015;25(1):113-8. doi:10.18093/0869-0189-2015-25-1-113-118.
978. Agaltsov MV, Smirnova MI. Asthma and obstructive sleep apnea: is there another asthma phenotype? Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health. 2023;26(6):1249. (In Russ.) Агальцов М. В., Смирнова М. И. Бронхиальная астма и обструктивное апноэ сна — еще один фенотип астмы? Профилактическая медицина. 2023;26(6):124-9. doi:10.17116/profmed202326061124.
979. Cooley C, Park Y, Ajilore O, et al. Impact of interventions targeting anxiety and depression in adults with asthma. J Asthma. 2022;59(2):273-87. doi:10.1080/02770903.2020.1847927.
980. Physical and rehabilitation medicine. National leadership. A short edition. Edited by G. N. Ponomarenko. M.: GEOTAR-Media, 2017. 512 p. (In Russ.) Физическая и реабилитационная медицина. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Г. Н. Пономаренко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 512 с.
981. Fundamentals of the theory and practice of medical and social rehabilitation: a 5-volume manual. Edited by A. I. Osadchikh, S. N. Puzin, E. E. Achkasov. M.: Litterra, 2018. Vol. III. Rehabilitation, diagnostic and medical aspects of rehabilitation. 576 p. (In Russ.) Основы теории и практики медико-социальной реабилитации: руководство в 5 т. Под ред. А. И. Осадчих, С. Н. Пузина, Е. Е. Ачкасова. М.: Литтерра, 2018. Т. III. Реабилитационно-диагностические и медицинские аспекты реабилитологии. 576 с.
982. Rohrer V, Schmidt-Trucksass A. Impact of exercise, sport and rehabilitation therapy in asthma and COPD Ther Umsch. 2014;71(5):295-300.

983. Hennenberger PK, Liang X, Lilienberg L, et al. Occupational exposures associated with severe exacerbation of asthma. Int J Tuberc Lung Dis. 2015;19(2): 244-50.
984. Oland AA, Booster GD, Bender BG Psychological and lifestyle risk factors for asthma exacerbations and morbidity in children. World Allergy Organ J. 2017;10(1):35.
985. Aarniala BS, Poussa T, Kvarnström J et al. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study. BMJ. 2000;320:827-32.
986. Hasegawa K, Tsugawa Y, Lopez BL, et al. Body mass index and risk of hospitalization among adults presenting with asthma exacerbation to the emergency department. Ann Am Thorac Soc. 2014;11(9):1439-44.
987. Lim A, Stewart K, Konig K, George J. Systematic review of the safety of regular preventive asthma medications during pregnancy. Ann Pharmacother. 2011;45:931-45.
988. Eftekhari P, Forder PM, Majeed T, et al. Impact of asthma on mortality in older women: an Australian cohort study of 10,413 women. Respir Med. 2016;119:102-8.
989. Backman H, Hedman L, Stridsman C, et al. A population-based cohort of adults with asthma: mortality and participation in a long-term follow-up. Eur Clin Respir. J 2017;4:1334508.
990. Choi H, Lee H, Ryu J, et al. Bronchiectasis and increased mortality in patients with corticosteroid-dependent severe asthma: a nationwide population study. Ther Adv Respir Dis. 2020;14:1753466620963030. doi:10.1177/1753466620963030.
991. Soto-Campos JG, Plaza V, Soriano JB, et al.; Grupo Emergente de Asma (GEA) del Área de Asma de la SEPAR. "Causes of death in asthma, COPD and non-respiratory hospitalized patients: a multicentric study". BMC Pulm Med. 2013;13:73. doi:10.1186/1471-2466-13-73.
992. Zhang P, Lopez R, Attaway AH, et al. Diabetes Mellitus Is Associated with Worse Outcome in Patients Hospitalized for Asthma. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9(4):1562-9.e1. doi:10.1016/j.jaip.2020.10.054.
993. Zhadova TA, Zaikina MV, Karpunina NS, Agafonov AV. Analysis of deaths patients with bronchial asthma in the Perm region. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2016;9(3):39-42. (In Russ.) Жадова Т. А., Заикина М. В., Карпунина Н. С., Агафонов А. В. Анализ случаев смерти больных бронхиальной астмой в Пермском крае. Вестник современной клинической медицины. 2016;9(3):39-42. doi: 10.20969/VSKM.2016.9(3).39-42. EDN VZSZAP.
994. Gayle AV, Minelli C, Quint JK. Respiratory-related death in individuals with incident asthma and COPD: a competing risk analysis. BMC Pulm Med. 2022;22(1):28. doi:10.1186/s12890-022-01823-4.
995. Levy ML. National Review of Asthma Deaths (NRAD). British Journal of General Practice. 2014;64(628):564. doi:10.3399/bjgp14X682237.
996. Lee H, Ryu J, Nam E, et al. Increased mortality in patients with corticosteroid-dependent asthma: a nationwide population-based study. Eur Respir J. 2019;54(5):1900804. doi:10.1183/13993003.00804-2019.
997. Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, et al. Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. Ann Intern Med. 2006;144:904-12.
998. Gauvreau GM, Jordana M, Watson RM, et al. Effect of regular inhaled albuterol on allergen-induced late responses and sputum eosinophils in asthmatic subjects. Am J Respir Crit Care Med. 1997;156:1738-45.
999. Sears MR, Taylor DR, Print CG, et al. Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma. Lancet. 1990;336: 1391-6.
1000. Spitzer WO, Suissa S, Ernst P, et al. The use of beta-agonists and the risk of death and near death from asthma. N Engl J Med. 1992;326:501-6.
1001. Hu Y, Kung J, Galatis D, Banh HL. Short Acting Beta Agonist Use Associated with Increased Mortality and Morbidity in Asthma Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Pharm Pharm Sci. 2022;25:193-200. doi:10.18433/jpps32738.
1002. Chang YL, Ko HK, Lu MS, et al. Independent risk factors for death in patients admitted for asthma exacerbation in Taiwan. NPJ Prim Care Respir Med. 2020;30(1):7. doi:10.1038/s41533-020-0164-4.
1003. Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, et al. Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences. J Am CollCardiol. 2017;69(7):841-58. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.069.
1004. Lévy P, Kohler M, McNicholas WT, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome. Nature Reviews Disease Primers. 2015;1:1-20. doi:10.1038/nrdp.2015.15.
1005. Castro-Grattoni AL, Alvarez-Buvé R, Torres M, et al. Intermittent Hypoxia-Induced Cardiovascular Remodeling Is Reversed by Normoxia in a Mouse Model of Sleep Apnea. Chest. 2016;149(6):1400-8. doi:10.1016/j.chest.2015.11.010.
1006. Lavie L. Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia--revisited--the bad ugly and good: implications to the heart and brain. Sleep Med Rev. 2015;20:27-45. doi:10.1016/j.smrv.2014.07.003.
1007. Vgontzas AN, Gaines J, Ryan S, et al. CrossTalk proposal: Metabolic syndrome causes sleep apnoea. J Physiol. 2016;594(17):4687-90. doi:10.1113/JP272114.
1008. Elmasry A, Lindberg E, Hedner J, et al. Obstructive sleep apnoea and urine catecholamines in hypertensive males: a population-based study. EurRespir J. 2002;19:511-7. doi:10.1183/09031936.02.00106402.
1009. Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. Lancet Respir Med. 2019;7(8):687-98. doi:10.1016/S2213-2600(19)30198-5.
1010. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. Lancet Respir Med. 2015;3(4):310-8. doi:10.1016/S2213-2600(15)00043-0.
1011. McNicholas WT. Obstructive sleep apnoea and comorbidity — an overview of the association and impact of continuous positive airway pressure therapy. Expert Rev Respir Med. 2019;13(3):251-61. doi:10.1080/17476348.2019.1575204.
1012. Gleeson M, McNicholas WT. Bidirectional relationships of comorbidity with obstructive sleep apnoea. EurRespirRev. 2022;31:210-56. doi:10.1183/16000617.0256-2021.
1013. Crinion SJ, Ryan S, McNicholas WT. Obstructive sleep apnea as a cause of nocturnal nondipping blood pressure: recent evidence regarding clinical importance and underlying mechanisms. EurRespir J. 2017;49(1):1601818. doi:10.1183/13993003.01818-2016.
1014. Murphy AM, Thomas A, Crinion SJ, et al. Intermittent hypoxia in obstructive sleep apnoea mediates insulin resistance through adipose tissue inflammation. EurRespir J. 2017;49(4):1601731. doi:10.1183/13993003.01731-2016.
1015. Sjostrom C, Lindberg E, Elmasry A, et al. Prevalence of sleep apnoea and snoring in hypertensive men: a population based study. Thorax. 2002;57:602-7. doi:10.1136/thorax.57.7.602.

1016. Baguet JP, Levy P, Barone-Rochette G, et al. Masked hypertension in obstructive sleep apnea syndrome. J Hypertens. 2008;26:885-92. doi:10.1097/HJH.0b013e3282f55049.
1017. Gonçalves SC, Martinez D, Gus M, et al. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study. Chest. 2007;132:1858-62. doi:10.1378/chest.07-1170.
1018. Vgontzas AN, Li Y, He F, et al. Mild-to-moderate sleep apnea is associated with incident hypertension: age effect. Sleep. 2019;42(4):zsy265. doi:10.1093/sleep/zsy265.
1019. Mokhlesi B, Finn LA, Hagen EW, et al. Obstructive Sleep Apnea during REM Sleep and Hypertension. Results of the Wisconsin Sleep Cohort. Am J Respir Crit Care Med. 2014;190:1158-67. doi:10.1164/rccm.201406-1136OC.
1020. Marrone O, Bonsignore MR. Blood-pressure variability in patients with obstructive sleep apnea: current perspectives. Nat Sci Sleep. 2018;10:229-42. doi:10.2147/NSS.S148543.
1021. Xia W, Huang Y, Peng B, et al. Relationship between obstructive sleep apnoea syndrome and essential hypertension: a dose-response meta-analysis. Sleep Med. 2018;47:11-8. doi:10.1016/j.sleep.2018.03.016.
1022. Lombardi C, Pengo MF, Parati G. Systemic hypertension in obstructive sleep apnea. J Thorac Dis. 2018;10(Suppl 34):S4231-S4243. doi:10.21037/jtd.2018.12.57.
1023. Khurshid K, Yabes J, Weiss PM, et al. Effect of antihypertensive medications on the severity of obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. J Clin Sleep Med. 2016;12:1143-51. doi:10.5664/jcsm.6054.
1024. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, et al. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. Arch Intern Med. 2007;167(8):757-64. doi:10.1001/archinte.167.8.757.
1025. Iftikhar IH, Valentine CW, Bittencourt LR, et al. Effects ofcontinuous positive airway pressure on blood pressure in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea: a meta-analysis. J Hypertens. 2014;32:2341-50. doi:10.1097/HJH.0000000000000372.
1026. Revol B, Jullian-Desayes I, Bailly S, et al. What is the best treatment strategy for obstructive sleep apnoea related hypertension? Hypertens Res. 2018;41(12):1070-2. doi:10.1038/s41440-018-0114-5.
1027. Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, et al. Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea with Positive Airway Pressure: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. J Clin Sleep Med. 2019;15(2):335-43. doi:10.5664/jcsm.7640.
1028. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, et al. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. Am J Respir Crit Care Med. 1999;160:1101-6. doi:10.1164/ajrccm.160.4.9903020.
1029. Oldenburg O, Lamp B, Faber L, et al. Sleep-disordered breathing in patients with symptomatic heart failure. A contemporary study of prevalence in and characteristics of 700 patients. EurJHeartFail. 2007;9:251-7. doi:10.1016/J.EJHEART.2006.08.003.
1030. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. Circulation. 2010;122(4):352-60. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901801.
1031. McNicholas WT. Obstructive Sleep Apnoea: Focus on Pathophysiology. Adv Exp Med Biol. 2022;1384:31-42. doi:10.1007/978-3-031-06413-5_3.
1032. Nicholl DD, Hanly PJ, Poulin MJ, et al. Evaluation of continuous positive airway pressure therapy on renin-angiotensin system activity in obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med. 2014;190(5):572-80. doi:10.1164/rccm.201403-0526OC.
1033. Arzt M, Young T, Finn L, et al. Sleepiness and sleep in patients with both systolic heart failure and obstructive sleep apnea. Arch Intern Med. 2006;166(16):1716-22. doi:10.1001/archinte.166.16.1716.
1034. Khayat R, Jarjoura D, Porter K, et al. Sleep disordered breathing and post-discharge mortality in patients with acute heart failure. Eur Heart J. 2015;36(23):1463-9. doi:10.1093/eurheartj/ehu522.
1035. White LH, Bradley TD. Role of nocturnal rostral fluid shift in the pathogenesis of obstructive and central sleep apnoea. J Physiol. 2013;591(5):1179-93. doi:10.1113/jphysiol.2012.245159.
1036. Kasai T, Arcand J, Allard JP, et al. Relationship between sodium intake and sleep apnea in patients with heart failure. J Am Coll Cardiol. 2011;58(19):1970-4. doi:10.1016/j.jacc.2011.08.012.
1037. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. N Engl J Med.2003;348(13):1233-41. doi:10.1056/NEJMoa022479.
1038. Lévy P, Ryan S, Oldenburg O, Parati G. Sleep apnoea and the heart. Eur Respir Rev. 2013;22(129):333-52. doi:10.1183/09059180.00004513.
1039. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, et al. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. N Engl J Med. 2016;375(10):919-31. doi:10.1056/NEJMoa1606599.
1040. Fiori CZ, Martinez D, Montanari CC, et al. Diuretic or sodium-restricted diet for obstructive sleep apnea-a randomized trial. Sleep. 2018;41(4). doi:10.1093/sleep/zsy016.
1041. Stanchina ML, Ellison K, Malhotra A, et al. The impact of cardiac resynchronization therapy on obstructive sleep apnea in heart failure patients: a pilot study. Chest. 2007;132(2):433-9. doi:10.1378/chest.06-2509.
1042. Ng CY, Liu T, Shehata M, et al. Meta-analysis of obstructive sleep apnea as predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. Am J Cardiol. 2011;108(1):47-51. doi:10.1016/j.amjcard. 2011.02.343.
1043. Linz D, McEvoy RD, Cowie MR, et al. Associations of obstructive sleep apnea with atrial fibrillation and continuous positive airway pressure treatment: A Review. JAMA Cardiol. 2018;3(6):532-40. doi:10.1001/jamacardio.2018.0095.
1044. Agaltsov MV, Drapkina OM, Davtyan KV, Arutyunyan GG. The prevalence of sleep breathing disorders in patients with atrial fibrillation undergoing catheter treatment. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(1):36-42. (In Russ.) Агальцов М. В., Драпкина О. М., Давтян К. В. и др. Распространенность нарушений дыхания во сне у пациентов с фибрилляцией предсердий после перенесенного катетерного лечения. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(1):36-42. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-1-36-42.
1045. Parati G, Lombardi C, Hedner J, et al. EU COST Action B26members. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension. Eur Respir J. 2013;41:523-38. doi:10.1183/09031936.00226711.
1046. Drager LF, Bortolotto LA, Pedrosa RP et al. Left atrial diameter is independently associated with arterial stiffness in patients with obstructive sleep apnea: potential implications for atrial fibrillation. Int J Cardiol. 2010;144:257-9. doi:10.1016/j.ijcard.2009.01.018.

1047. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. Circulation. 2003;107:2589-94. doi:10.1161/01.CIR.0000068337.25994.21.
1048. Raghuram A, Clay R, Kumbam A et al A systematic review of the association between obstructive sleep apnea and ventricular arrhythmias. J Clin Sleep Med. 2014;10(10):1155-60. doi:10.5664/jcsm.4126.
1049. Gami AS, Olson EJ, Shen WK, et al. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults. J Am Coll Cardiol. 2013;62:610-6. doi:10.1016/j.jacc.2013.04.080.
1050. Martins EF, Martinez D, da Silva FABS, et al. Disrupted day-night pattern of cardiovasculardeath in obstructive sleep apnea. Sleep Med. 2017;38:144-50. doi:10.1016/j.sleep.2017.06.027.
1051. Bassetti CLA, Randerath W, Vignatelli L, et al. EAN/ERS/ESO/ESRS statement on the impact of sleep disorders on risk and outcome of stroke. Eur J Neurol. 2020;27(7):1117-6. doi:10.1111/ene.14201.
1052. Li M, Hou WS, Zhang XW, Tang ZY. Obstructive sleep apnea and risk of stroke: a meta-analysis of prospective studies. Int J Cardiol. 2014;172(2):466-9. doi:10.1016/j.ijcard.2013.12.230.
1053. Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. Am J Respir Crit Care Med. 2010;182(2):269-77. doi:10.1164/rccm.200911-1746OC.
1054. Arzt M, Young T, Finn L, et al. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. Am J Respir Crit Care Med. 2005;172(11):1447-51. doi:10.1164/rccm.200505-702OC.
1055. Young T. Rationale, design and findings from the Wisconsin Sleep Cohort Study: Toward understanding the total societal burden of sleep disordered breathing. Sleep Med Clin. 2009;4(1):37-46. doi:10.1016/j.jsmc.2008.11.003
1056. Johnson KG, Johnson DC. Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: a meta-analysis. J Clin Sleep Med. 2010;6(2):131-7.
1057. Seiler A, Camilo M, Korostovtseva L, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing after stroke and TIA: A meta-analysis. Neurology. 2019;92(7):e648-e654. doi:10.1212/WNL.0000000000006904.
1058. Menon D, Sukumaran S, Varma R, et al. Impact of obstructive sleep apnea on neurological recovery after ischemic stroke: a prospective study. Acta Neurol Scand. 2017;136:419-26.
1059. Kaneko Y, Hajek VE, Zivanovic V, et al. Relationship of sleep apnea to functional capacity and length of hospitalization following stroke. Sleep. 2003;26:293-7.
1060. Sahlin C, Sandberg O, Gustafson Y, et al. Obstructive sleep apnea is a risk factor for death in patients with stroke: a 10-year follow-up. Arch Intern Med. 2008;168:297-301.
1061. Haba-Rubio J, Vujica J, Franc Y, et al. Effect of CPAP treatment of sleep apnea on clinical prognosis after ischemic stroke: an observational study. J Clin Sleep Med. 2019;15:839-47.
1062. Parra O, Sánchez-Armengol Á, Capote F, et al. Efficacy of continuous positive airway pressure treatment on 5-year survival in patients with ischaemic stroke and obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. J Sleep Res. 2015;24:47-53.
1063. Li J, McEvoy RD, Zheng D, et al. Self-reported snoring patterns predict stroke events in high-risk patients with OSA: post hoc analyses of the SAVE study. Chest. 2020;158:2146-54.
1064. Brill AK, Horvath T, Seiler A, et al. CPAP as treatment of sleep apnea after stroke: a meta-analysis of randomized trials. Neurology. 2018;90:e1222-e1230.
1065. Bravata DM, Sico J, Vaz Fragoso CA, et al. Diagnosing and treating sleep apnea in patients with acute cerebrovascular disease. J Am Heart Assoc. 2018;7:e008841.
1066. Tuomilehto H, Seppä J, Uusitupa M. Obesity and obstructive sleep apnea — Clinical significance of weight loss. Sleep Med Rev. 2013;17:321-9.
1067. Resta O, Foschino-Barbaro MP, Legari G, et al. Sleep-related breathing disorders, loud snoring and excessive daytime sleepiness in obese subjects. Int J Obes Relat Metab Disord. 2001;25:669-75.
1068. Deegan PC, McNicholas WT. Pathophysiology of obstructive sleep apnoea. Eur Respir J. 1995;8(7):1161-78. doi:10.1183/09031936.95.08071161.
1069. Fritscher LG, Mottin CC, Canani S, et al. Obesity and obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: the impact of bariatric surgery. Obes Surg. 2007;17:95-9.
1070. Kuna ST, Reboussin DM, Strotmeyer ES, et al. Effects of weight loss on obstructive sleep apnea severity. ten-year results of the sleep AHEAD study. Am J Respir Crit Care Med. 2021;203:221-9.
1071. Borel AL, Leblanc X, Almeras N, et al. Sleep apnoea attenuates the effects of a lifestyle intervention programme in men with visceral obesity. Thorax. 2012;67:735-41.
1072. Redenius R, Murphy C, O'Neill E, et al. Does CPAP lead to change in BMI? J Clin Sleep Med. 2008;4:205-9.
1073. Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY, et al. Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. J Am Coll Cardiol. 2013;62:569-76.
1074. Reutrakul S, Mokhlesi B. Obstructive sleep apnea and diabetes: a state of the art review. Chest. 2017;152:1070-86.
1075. Tahrani AA. Obstructive sleep apnoea in diabetes: does it matter? Diabetes and Vascular Disease Research. 2017;14:454-62. doi:10.1177/1479164117714397.
1076. Pamidi S, Tasali E. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: is there a link? Front Neurol. 2012;3:126. doi:10.3389/fneur.2012.00126.
1077. Amin A, Ali A, Altaf QA, et al. Prevalence and associations of obstructive sleep apnea in south asians and white europeans with type 2 diabetes: a crosssectional study. Journal of Clinical Sleep Medicine. 2017;13:583-9. doi:10.5664/jcsm.6548.
1078. West SD, Nicoll DJ, Stradling JR. Prevalence of obstructive sleep apnoea in men with type 2 diabetes. Thorax. 2006;61:945-50. doi:10.1136/thx.2005.057745.
1079. Kent BD, Grote L, Ryan S, et al. Diabetes mellitus prevalence and control in sleep-disordered breathing: the European Sleep Apnea Cohort (ESADA) Study. Chest .2014;146:982-90.
1080. Kent BD, Grote L, Bonsignore MR, et al. Sleep apnoea severity independently predicts glycaemic health in nondiabetic subjects: the ESADA study. Eur Respir J. 2014;44:130-9.
1081. Lindberg E, Theorell-Haglöw J, Svensson M, et al. Sleep apnea and glucose metabolism: a long-term follow-up in a community-based sample. Chest. 2012;142(4):935-42. doi:10.1378/chest.11-1844.
1082. Kendzerska T, Gershon AS, Hawker G, et al. Obstructive sleep apnea and incident diabetes. A historical cohort study. Am J Respir Crit Care Med. 2014;190(2):218-25. doi:10.1164/rccm.201312-2209OC.
1083. Subramanian A, Adderley NJ, Tracy A, et al. Risk of incident obstructive sleep apnea among patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2019;42:954-63.
1084. Chirinos JA, Gurubhagavatula I, Teff K, et al. CPAP, weight loss or both for obstructive sleep apnea. N Engl J Med. 2014;370:2265-75.
1085. Ioachimescu OC, Anthony J, Constantin T, et al. VAMONOS (Veterans Affairs' Metabolism, Obstructed and Non-Obstructed

Sleep) study: effects of CPAP Therapy on glucose metabolism in patients with obstructive sleep apnea. J Clin Sleep Med. 2017;13:455-66.
1086. Pochetti P, Azzolina D, Ragnoli B, et al. Interrelationship among obstructive sleep apnea, renal function and survival: a cohort study. Int J Environ Res Public Health. 2020;17:4922.
1087. Hanly P. Sleep apnea and daytime sleepiness in end-stage renal disease. Semin Dial. 2004;17:109-14.
1088. Nicholl DDM, Ahmed SB, Loewen AHS, et al. Declining kidney function increases the prevalence of sleep apnea and nocturnal hypoxia. Chest. 2012;141:1422-30.
1089. Abuyassin B, Sharma K, Ayas NT, et al. Obstructive sleep apnea and kidney disease: a potential bidirectional relationship? J Clin Sleep Med. 2015;11:915-924.
1090. Lyons OD, Inami T, Perger E, et al. The effect of fluid overload on sleep apnoea severity in haemodialysis patients. Eur Respir J. 2017;49:1601789.
1091. Ahmed SB, Ronksley PE, Hemmelgarn BR, et al. Nocturnal hypoxia and loss of kidney function. PLoS One. 2011;6:e19029.
1092. Canales MT, Hagen EW, Barnet JH, et al. Sleep apnea and kidney function trajectory: results From a 20-year longitudinal study of healthy middle-aged adults. Sleep. 2017;41:zsx181.
1093. Chu H, Shih CJ, Ou SM, et al. Association of sleep apnoea with chronic kidney disease in a large cohort from Taiwan. Respirology. 2016;21:754-60.
1094. Lyons OD, Chan CT, Yadollahi A, et al. Effect of ultrafiltration on sleep apnea and sleep structure in patients with end-stage renal disease. Am J Respir Crit Care Med. 2015;191:1287-94.
1095. Beecroft JM, Zaltzman J, Prasad R, et al. Impact of kidney transplantation on sleep apnoea in patients with end-stage renal disease. Nephrol Dial Transplant. 2007;22:3028-33.
1096. Marrone O, Cibella F, Pépin JL, et al. Fixed but not autoadjusting positive airway pressure attenuates the time-dependent decline in glomerular filtration rate in patients with OSA. Chest. 2018;154:326-34.
1097. Koga S, Ikeda S, Yasunaga T, et al. Effects of nasal continuous positive airway pressure on the glomerular filtration rate in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Intern Med. 2013;52:345-9.
1098. Rimke AN, Ahmed SB, Turin TC, et al. Effect of CPAP therapy on kidney function in patients with chronic kidney disease: a pilot randomized controlled trial. Chest. 2021;159:2008-19.
1099. Sanders MH, Newman AB, Haggerty CL, et al. Sleep and sleep-disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease. Am J Respir Crit Care Med. 2003;167:7-14.
1100. Steveling EH, Clarenbach CF, Miedinger D, et al. Predictors of the overlap syndrome and its association with comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Respiration. 2014;88:451-7.
1101. Greenberg-Dotan S, Reuveni H, Tal A, et al. Increased prevalence of obstructive lung disease in patients with obstructive sleep apnea. Sleep Breath. 2014;18:69-75.
1102. Zhao YY, Blackwell T, Ensrud KE, et al. Sleep apnea and obstructive airway disease in older men: outcomes of sleep disorders in older men study. Sleep. 2016;39:1343-51.
1103. Wang Y, Hu K, Liu K, et al. Obstructive sleep apnea exacerbates airway inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Sleep Med. 2015;16:1123-30.
1104. Tuleta I, Stöckigt F, Juergens UR, et al. Intermittent hypoxia contributes to the lung damage by increased oxidative stress, inflammation, and disbalance in rotease/antiprotease system. Lung. 2016;194:1015-20.
1105. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, et al. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med. 2010;182:325-31.
1106. Machado M-CL, Vollmer WM, Togeiro SM, et al. CPAP and survival in moderate-to-severe obstructive sleep apnoea syndrome and hypoxaemic COPD. Eur Respir J. 2010;35:132-7.
1107. Bixler EO, Gaines J, Vgontzas AN. Obstructive sleep apnoea and depression: is there an association? Eur Respir J. 2017;49:1700858.
1108. Jehan S, Auguste E, Pandi-Perumal SR, et al. Depression, obstructive sleep apnea and psychosocial health. Sleep Med Disord. 2017;1:000012.
1109. Ong JC, Gress JL, San Pedro-Salcedo MG, et al. Frequency and predictors of obstructive sleep apnea among individuals with major depressive disorder and insomnia. J Psychosom Res. 2009;67:135–41.
1110. Fang H, Tu S, Sheng J, et al. Depression in sleep disturbance: a review on a bidirectional relationship, mechanisms and treatment. J Cell Mol Med. 2019;23:2324-32.
1111. Povitz M, Bolo CE, Heitman SJ, et al. Effect of treatment of obstructive sleep apnea on depressive symptoms: systematic review and meta-analysis. PLoS Med 2014; 11: e1001762.
1112. Edwards C, Mukherjee S, Simpson L, et al. Depressive symptoms before and after treatment of obstructive sleep apnea in men and women. J Clin Sleep Med. 2015;11:1029-38.
1113. Abdel Fattah MR, Jung SW, Greenspan MA, et al. Efficacy of antidepressants in the treatment of obstructive sleep apnea compared to placebo. A systematic review with meta-analyses. Sleep Breath. 2020;24:443-53.
1114. Randerath W, Bassetti CL, Bonsignore MR, et al. Challenges and perspectives in obstructive sleep apnoea: Report by an ad hoc working group of the Sleep Disordered Breathing Group of the European Respiratory Society and the European Sleep Research Society. Eur Respir J. 2018;52(3):1702616. doi:10.1183/13993003.02616-2017.
1115. Andreev DN, Zaborovsky AV, Trukhmanov AS, et al. The evolution of ideas about functional diseases of the gastrointestinal tract in the light of the Roman criteria of the IV revision (2016). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2017;27(1):4-11. (In Russ.) Андреев Д. Н., Заборовский А. В., Трухманов А. С. и соавт. Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017;27(1):4-11.
1116. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. Gastroenterology. 2021;160(1):99-114.e3. doi:10.1053/j.gastro.2020.04.014.
1117. Ivashkin VT, Maev IV, Sheptulin AA, et al. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of functional dyspepsia. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2017;27(1):50-61. (In Russ.) Ивашкин В. Т., Маев И. В., Шептулин А. А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017;27(1):50-61.
1118. Eusebi LH, Ratnakumaran R, Yuan Y, et al. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. Gut. 2018;67(3):430-40. doi:10.1136/gutjnl-2016-313589.

1119. Chan F.K.L., Lau J.Y.W. Peptic ulcer disease. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 10th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2015. Chap 14.
1120. Vasilenko VH, Grebenev AL, Sheptulin AA. Peptic ulcer disease. Moscow: Medicine, 1987. (In Russ.) Василенко В.Х., Гребенев А.Л., Шептулин А.А. Язвенная болезнь. М: Медицина, 1987.
1121. Ivashkin VT, Mayev IV, Tsarkov PV, et al. Diagnosis and treatment of peptic ulcer disease in adults (Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association, the Russian Society of Colorectal Surgeons and the Russian Endoscopic Society). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(1):49-70. (In Russ.) Ивашкин В.Т., Маев И.В., Царьков П.В. и др. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(1):49-70.
1122. Hawkey C.J., Wight N.J. Clinicia manual on NSAIDS and gastrointestinal complications. London: Life Science Communications, 2001.
1123. Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. Gastroenterology. 2016:S0016-5085(16)00223-7. doi:10.1053/j.gastro.2016.02.032.
1124. Ivashkin VT, Maev IV, Lapina TL, et al. Clinical Recommendations of Russian Gastroenterological Association and RENDO Endoscopic Society on Diagnosis and Treatment of Gastritis and Duodenitis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(4):70-99. (In Russ.) Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации "Эндоскопическое общество РЭНДО" по диагностике и лечению гастрита, дуоденита. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(4):70-99. doi:10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99.
1125. Sheptulin AA, Kaybysheva VO. Functional heartburn and reflux hypersensitivity syndrome (according to the Rome-IV functional esophageal disease diagnostic criteria). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2017;27(2):13-8. (In Russ.) Шептулин А.А., Кайбышева В.О. Функциональная изжога и гиперчувствительность пищевода к рефлюксу. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017;27(2):13-8. doi:10.22416/1382-4376-2017-27-2-13-18.
1126. Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, et al. Functional Esophageal Disorders. Gastroenterology. 2016:S0016-5085(16)00178-5. doi:10.1053/j.gastro.2016.02.012.
1127. Ivashkin VT, Mayev IV, Lapina TL, et al. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection in adults. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018;28(1):55-70. (In Russ.) Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции Helicobacter pylori у взрослых. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(1):55-70.
1128. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al; European Helicobacter and Microbiota Study group. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. Gut. 2022:gutjnl-2022-327745. doi:10.1136/gutjnl-2022-327745.
1129. Ivashkin VT, Maev IV, Abdulganieva DI, et al. Practical Recommendations of Scientific Society for the Study of Human Microbiome and the Russian Gastroenterological Association on Use of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics and Functional Foods in Treatment and Prevention of Gastroenterological Diseases in Children and Adults. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(2):65-91. (In Russ.) Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулганиева Д.И. и др. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у детей и взрослых. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(2):65-91. doi:10.22416/1382-4376-2021-31-2-65-91.
1130. Gesualdo M, Scicchitano P, Carbonara S, et al. The association between cardiac and gastrointestinal disorders: causal or casual link? J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2016;17(5):330-8. doi:10.2459/ JCM.0000000000000351.
1131. Issac TT, Dokainish H, Lakkis NM. Role of inflammation in initiation and perpetuation of atrial fibrillation: a systematic review of the published data. J Am Coll Cardiol. 2007;50:2021-8.
1132. Mohamed A, Ochoa Crespo D, Kaur G, et al. Gastroesophageal Reflux and Its Association With Atrial Fibrillation: A Traditional Review. Cureus. 2020;12(9):e10387. doi:10.7759/cureus.10387.
1133. Maruyama T., Fukata M., Akashi K. Association of atrial fibrillation and gastroesophageal reflux disease: natural and therapeutic linkage of the two common diseases. J Arrhythm. 2018;35:43-51. 10.1002/joa3.12125.
1134. Shavkuta GV, Cherkasov MF, Pakhomova VM, et al. Stomach in the chest or what we know about giant hiatal hernias. South Russian Journal of Therapeutic Practice. 2021;2(1):115-20. (In Russ.) Шавкута Г.В., Черкасов М.Ф., Пахомова В.М. и др. Желудок в грудной клетке, или что нам известно о гигантских грыжах пищеводного отверстия диафрагмы. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2021;2(1):115-20. doi:10.21886/2712-8156-2021-2-1-115-120.
1135. Xu L, Zhang Y, Xie J, et al. Association between gastroesophageal reflux disease and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. Rev Esp Enferm Dig. 2019;111:874-9. doi:10.17235/reed.2019.5389/2017.
1136. Simanenkov VI, Maev IV, Tkacheva ON, et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(1):2758. (In Russ.) Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н. и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20 (1): 2758. doi:10.15829/1728-8800-2021-2758.
1137. Jeremic N, Petkovic A, Srejovic I, et al. Effects of ischemia and omeprazole preconditioning on functional recovery of isolated rat heart. Rev Bras Cir Cardiovasc. 2015;30:266-75. doi:10.5935/1678-9741.20150020.
1138. Saeed M, Bhandohal JS, Visco F, et al. Gastrocardiac syndrome: a forgotten entity. Am J Emerg Med. 2018;36:1525. doi:10.1016/j.ajem.2018.05.002.
1139. Qureshi K, Naeem N, Saleem S, et al. Recurrent Episodes of Paroxysmal Supraventricular Tachycardia Triggered by

Dyspepsia: A Rare Case of Gastrocardiac Syndrome. Cureus. 2021;13(9):e17966. doi:10.7759/cureus.17966.

1140. Eremina EYu, Zvereva SI, Kozlova LS. Parameters of heart rate variability in patients with gastroesophageal reflux disease. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;157(9): 10-7. (In Russ.) Еремина Е. Ю., Зверева С. И., Козлова Л. С. Показатели вариабельности сердечного ритма у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;(9):10-7. doi:10.31146/1682-8658-ecg-157-9-10-17.
1141. Kountouras J, Polyzos SA, Katsinelos P, et al. Cardio-cerebrovascular disease and Helicobacter pylori-related metabolic syndrome: We consider eradication therapy as a potential cardio-cerebrovascular prevention strategy. Int J Cardiol. 2017;229:17-8. doi:10.1016/j.ijcard.2016.11.265.
1142. Zuin M, Rigatelli G, Del Favero G, et al. Coronary artery disease and Helicobacter pylori infection: Should we consider eradication therapy as cardiovascular prevention strategy? Int J Cardiol. 2016;223:711-2. doi:10.1016/j.ijcard.2016.08.320.
1143. Ivashkin VT, Sheptulin AA, Maev IV, et al. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of erosive ulcerative lesions of the stomach and duodenum caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2014;6:89-94. (In Russ.) Ивашкин В. Т., Шептулин А. А., Маев И. В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014;6:89-94.
1144. Tai FWD, McAlindon ME. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the gastrointestinal tract. Clin Med (Lond). 2021;21(2):131-4. doi:10.7861/clinmed.2021-0039.
1145. Guo CG, Leung WK. Potential Strategies in the Prevention of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs-Associated Adverse Effects in the Lower Gastrointestinal Tract. Gut Liver. 2020;14(2):179-89. doi:10.5009/gnl19201.
1146. Armstrong CP, Blower AL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and life threatening complications of peptic ulceration. Gut. 1987;28(5):527-32. doi:10.1136/gut.28.5.527.
1147. Larkai EN, Smith JL, Lidsky MD, Graham DY. Gastroduodenal mucosa and dyspeptic symptoms in arthritic patients during chronic steroidal anti-inflammatory drug use. Am J Gastroenterol. 1987;82:1153-8.
1148. Sostres C, Gargallo CJ, Arroyo MT, Lanas A. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2010;24(2):121-32. doi:10.1016/j.bpg.2009.11.005.
1149. Abrignani MG, Gatta L, Gabrielli D, et al. Gastroprotection in patients on antiplatelet and/or anticoagulant therapy: a position paper of National Association of Hospital Cardiologists (ANMCO) and the Italian Association of Hospital Gastroenterologists and Endoscopists (AIGO). Eur J Intern Med. 2021;85:1-13. doi:10.1016/j.ejim.2020.11.014.
1150. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. Am J Gastroenterol. 2009;104(3):728-38. doi:10.1038/ajg.2009.115.
1151. Ivashkin VT, Maev IV, Shelygin YuA, et al. Diagnosis and Treatment of Irritable Bowel Syndrome: Clinical Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(5):74-95. (In Russ.) Ивашкин В. Т., Маев И. В., Шелыгин Ю. А. и др. Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(5):74-95. doi:10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95.
1152. Golovanova EV. Functional gastrointestinal disorders: approaches to the correction of psychosomatic disorders. RMJ. 2019;5:24-9. (In Russ.) Голованова Е. В. Функциональные гастроинтестинальные расстройства: подходы к коррекции психосоматических нарушений. РМЖ. 2019;5:24-9.
1153. Mekhdiyev SN, Mekhdieva OA, Berko OM. Overlap of Functional Gastrointestinal Disorders: Common Mechanisms of Pathogenesis as a Key to Rational Therapy. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(4):95-103. (In Russ.) Мехтиев С. Н., Мехтиева О. А., Берко О. М. Синдром перекреста функциональных гастроинтестинальных расстройств: общие механизмы патогенеза как ключ к рациональной терапии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(4):95-103. doi:10.22416/1382-4376-2022-32-4-95-103.
1154. Sheptulin AA, Kardasheva SS, Kurbatova AA. The overlap of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: a random combination or appropriate relationship? Clinical Medicine (Russian Journal). 2020;98(4):251-5. (In Russ.) Шептулин А. А., Кардашева С. С., Курбатова А. А. Сочетание функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника: случайная комбинация или закономерная связь? Клиническая медицина. 2020;98(4):251-5. doi:10.30629/0023-2149-2020-98-4-251-255.
1155. Lazebnik LB, Golovanova EV, Volel BA, et al. Functional gastrointestinal disorders. Overlap syndrome Clinical guidelines of the Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine and Gastroenterological Scientific Society of Russia. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2021;(8):5-117. (In Russ.) Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Волель Б. А. и др. Функциональные заболевания органов пищеварения. Синдромы перекреста. Клинические рекомендации Российского Научного Медицинского Общества Терапевтов и Научного Общества Гастроэнтерологов России. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;192(8): 5-117. doi:10.31146/1682-8658-ecg-192-8-5-117.
1156. Topchiy NV, Toporkov AS. Optimization of the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in general medical practice. RMJ. 2011;2:98. (In Russ.) Топчий Н. В., Топорков А. С. Оптимизация применения нестероидных противовоспалительных препаратов в общемедицинской практике. РМЖ. 2011;2:98.
1157. Balabantseva AP, Karateev AE. Frequency and clinical and endoscopic features of combined NSAID-induced gastrointestinal injuries. Modern rheumatology. 2018;12(4):95-100. (In Russ.) Балабанцева А. П., Каратеев А. Е. Частота и клинико-эндоскопические особенности сочетанных НПВП-индуцированных гастроинтестинальных повреждений. Современная ревматология. 2018;12(4):95-100.
1158. Karateev AE, Gontarenko NV, Tsurkan AV. Comorbid pathology of the digestive system in patients with rheumatic diseases: not only NSAID-gastropathy. Scientific and practical rheumatology. 2016;54(4):382. (In Russ.) Каратеев А. Е., Гонтаренко Н. В., Цурган АВ. Коморбидная патология пищеварительной системы у больных ревматическими заболеваниями: не толь-

ко НПВП-гастропатия. Научно-практическая ревматология. 2016;54(4):382.
1159. Matsumoto T, Kudo T, Esaki M, et al. Prevalence of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy determined by double-balloon endoscopy: a Japanese multicenter study. Scand J Gastroenterol. 2008;43(4):490-6. doi:10.1080/00365520701794121.
1160. Drapkina OM, Korneeva ON. Small bowel injuries due to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antiplatelet therapy. Approaches to prevention and treatment. Terapevticheskii arkhiv. 2016;88(12):133-9. (In Russ.) Драпкина О. М., Корнеева О. Н. Поражения тонкой кишки при применении нестероидных противовоспалительных препаратов и антитромбоцитарной терапии. Подходы к профилактике и лечению. Терапевтический архив. 2016;88(12):133-9. doi:10.17116/terarkh20168812133-139.
1161. Abdulganieva DI, Myasoutova LI. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the mucous membrane of the gastrointestinal tract: a clinician's view. Practical medicine. 2008:25;17-9. (In Russ.) Абдулганиева Д. И., Мясоутова Л. И. Влияние нестероидных противовоспалительных препаратов на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта: взгляд клинициста. Практическая медицина. 2008:25;17-9.
1162. Kniazev OV, Shkurko TV, Kagramanova AV, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease. State of the problem (review). Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology. 2020;9(2):6673. (In Russ.) Князев О. В., Шкурко Т. В., Каграманова А. В. др. Эпидемиология воспалительных заболеваний кишечника. Современное состояние проблемы (обзор литературы). Доказательная гастроэнтерология. 2020;9(2):66-73. doi:10.17116/dokgastro2020902166.
1163. Shelygin YuA, Ivashkin VT, Belousova EA, et al. Ulcerative colitis (K51), adults. Koloproktologia. 2023;22(1):10-44. (In Russ.) Шелыгин Ю. А., Ивашкин В. Т., Белоусова Е. А. и др. Клинические рекомендации. Язвенный колит (К51), взрослые. Колопроктология. 2023:22(1);10-44. doi:10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44.
1164. Crohn's disease. Clinical recommendations (preliminary version). Koloproktologia. 2020;19(2):8-38. (In Russ.) Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона у взрослых (проект). Колопроктология. 2020;19(2):8-38. doi:10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38.
1165. Skazyvaeva EV, Bakulin IG, Avalueva EB, Skalinskaya MI. Primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel diseases: modern views. Pharmateca. 2018;9:10-7. (In Russ.) Сказываева Е. В., Бакулин И. Г., Авалуева Е. Б., Скалинская М. И. Первичный склерозирующий холангит и воспалительные заболевания кишечника: современные представления. Фарматека. 2018;9:10-17. doi:10.18565/pharmateca.2018.9.10-7.
1166. Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov ChS, et al. Treatment of liver cirrhosis complications: Clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and Russian gastroenterological association. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2016;26(4):71-102. (In Russ.) Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Павлов Ч. С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016;26(4):71-102. doi:10.22416/1382-4376-2016-4-71-102.
1167. Sarcognato S, Sacchi D, Grillo F, et al. Autoimmune biliary diseases: primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis. Pathologica. 2021;113(3):170-84. doi:10.32074/1591-951X-245.
1168. Mertz A, Nguyen NA, Katsanos KH, Kwok RM. Primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease comorbidity: an update of the evidence. Ann Gastroenterol. 2019;32(2):124-33. doi:10.20524/aog.2019.0344.
1169. Delvaux M, Wingate D. Trimebutine: mechanism of action, effects on gastrointestinal function and clinical results. J Int Med Res. 1997;25(5):225-46. doi:10.1177/030006059702500501.
1170. Sajid MS, Hebbar M, Baig MK, et al. Use of Prucalopride for Chronic Constipation: A Systematic Review and Meta-analysis of Published Randomized, Controlled Trials. J Neurogastroenterol Motil. 2016;22(3):412-22. doi:10.5056/jnm16004.
1171. Ivashkin VT, Maevskaya MV, Zharkova MS, et al. Clinical Practice Guidelines of the Russian Scientific Liver Society, Russian Gastroenterological Association, Russian Association of Endocrinologists, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and National Society for Preventive Cardiology on Diagnosis and Treatment of Non-Alcoholic Liver Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(4):104-40. (In Russ.) Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Жаркова М. С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(4):104-40. doi:10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140.
1172. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2016;64(6):1388-402. doi:10.1016/j.jhep.2015.11.004.
1173. Glass LM, Hunt CM, Fuchs M, Su GL. Comorbidities and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Chicken, the Egg, or Both? Fed Pract. 2019;36(2):64-71.
1174. Povsic M, Wong OY, Perry R, Bottomley J. A Structured Literature Review of the Epidemiology and Disease Burden of Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH). Adv. Ther. 2019;36: 1574-94.
1175. Eguchi Y, Hyogo H, Ono M, et al.; JSG-NAFLD. Prevalence and associated metabolic factors of nonalcoholic fatty liver disease in the general population from 2009 to 2010 in Japan: a multicenter large retrospective study. J Gastroenterol. 2012;47(5):586-95. doi:10.1007/s00535-012-0533-z.
1176. Younossi Z, Aggarwal P, Shrestha I, et al. The burden of non-alcoholic steatohepatitis: A systematic review of health-related quality of life and patient-reported outcomes. JHEP Rep. 2022;4(9):100525. doi:10.1016/j.jhepr.2022.100525.
1177. Ivashkin VT, Drapkina OM, Mayev IV, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2015;25(6):31-41. (In Russ.) Ивашкин В. Т., Драпкина О. М., Маев И. В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015;(6):31-41.
1178. Rohm TV, Meier DT, Olefsky JM, Donath MY. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. Immunity. 2022;55(1):31-55. doi:10.1016/j.immuni.2021.12.013.

1179. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. Hepatology. 2003;37(4):917-23. doi:10.1053/jhep.2003.50161. Erratum in: Hepatology. 2003;38(2):536.
1180. Shay JES, Singh A. The Effect of Obesity on Gastrointestinal Disease. Gastroenterol Clin North Am. 2023;52(2):403-15. doi:10.1016/j.gtc.2023.03.008.
1181. Pastori D, Loffredo L, Perri L, et al. Relation of nonalcoholic fatty liver disease and Framingham Risk Score to flow-mediated dilation in patients with cardiometabolic risk factors. Am J Cardiol. 2015;115(10):1402-6. doi:10.1016/j.amjcard.2015.02.032.
1182. Peng H, Wang S, Wang M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular diseases: A Mendelian randomization study. Metabolism. 2022;133:155220. doi:10.1016/j.metabol.2022.155220.
1183. Fotbolcu H, Zorlu E. Nonalcoholic fatty liver disease as a multi-systemic disease. World J Gastroenterol. 2016;22(16):4079-90. doi:10.3748/wjg.v22.i16.4079.
1184. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2023;77(5):1797-835. doi:10.1097/HEP.0000000000000323.
1185. Liang Y, Chen H, Liu Y, et al. Association of MAFLD With Diabetes, Chronic Kidney Disease, and Cardiovascular Disease: A 4.6-Year Cohort Study in China. J Clin Endocrinol Metab. 2022;107(1):88-97. doi:10.1210/clinem/dgab641.
1186. Park J, Lee EY, Li J, et al. NASH/Liver Fibrosis Prevalence and Incidence of Nonliver Comorbidities among People with NAFLD and Incidence of NAFLD by Metabolic Comorbidities: Lessons from South Korea. Dig Dis. 2021;39(6):634-45. doi:10.1159/000514953.
1187. Dulai PS, Singh S, Patel J, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. Hepatology. 2017;65(5):1557-65. doi:10.1002/hep.29085.
1188. Cai X, Zheng S, Liu Y, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with increased risk of atrial fibrillation. Liver Int. 2020;40(7):1594-600. doi:10.1111/liv.14461.
1189. Jamialahmadi O, Tavaglione F, Rawshani A, et al. Fatty liver disease, heart rate and cardiac remodelling: Evidence from the UK Biobank. Liver Int. 2023;43(6):1247-55. doi:10.1111/liv.15556.
1190. Younossi ZM, Henry L. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma. JHEP Rep. 2021;3(4):100305. doi:10.1016/j.jhepr.2021.100305.
1191. Rosato V, Masarone M, Dallio M, et al. NAFLD and Extra-Hepatic Comorbidities: Current Evidence on a Multi-Organ Metabolic Syndrome. Int J Environ Res Public Health. 2019;16(18):3415. doi:10.3390/ijerph16183415.
1192. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident diabetes mellitus: an updated meta-analysis of 501 022 adult individuals. Gut. 2021y;70(5):962-9. doi:10.1136/gutjnl-2020-322572.
1193. Cotter TG, Rinella M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease 2020: The State of the Disease. Gastroenterology. 2020;158(7):1851-64. doi:10.1053/j.gastro.2020.01.052.
1194. Yi M, Peng W, Feng X, et al. Extrahepatic morbidities and mortality of NAFLD: an umbrella review of meta-analyses. Aliment Pharmacol Ther. 2022;56(7):1119-30. doi:10.1111/apt.17165.
1195. Yamazaki H, Tsuboya T, Tsuji K, et al. Independent Association Between Improvement of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Reduced Incidence of Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2015;38:1673-9.
1196. Chang Y, Noh YH, Suh BS, et al. Bidirectional Association between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Gallstone Disease: A Cohort Study. J Clin Med. 2018;7(11):458. doi:10.3390/jcm7110458.
1197. Cortés VA, Barrera F, Nervi F. Pathophysiological connections between gallstone disease, insulin resistance, and obesity. Obes. Rev. 2020;21(4):e12983. doi:10.1111/obr.12983.
1198. Lyu J, Lin Q, Fang Z, et al. Complex impacts of gallstone disease on metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:1032557. doi:10.3389/fendo.2022.1032557.
1199. Konyn P, Alshuwaykh O, Dennis BB, et al. Gallstone Disease and Its Association With Nonalcoholic Fatty Liver Disease, All-Cause and Cause-Specific Mortality. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023;21(4):940-8.e2. doi:10.1016/j.cgh.2022.04.043.
1200. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int (Suppl.) 2013;3:1-150. doi:10.1038/kisup.2012.48.
1201. Aron-Wisnewsky J, Minville C, Tordjman J, et al. Chronic intermittent hypoxia is a major trigger for non-alcoholic fatty liver disease in morbid obese. J Hepatol. 2012;56(1):225-33. doi:10.1016/j.jhep.2011.04.022.
1202. Sookoian S, Pirola CJ. Obstructive sleep apnea is associated with fatty liver and abnormal liver enzymes: a meta-analysis. Obes Surg. 2013;23(11):1815-25. doi:10.1007/s11695-013-0981-4.
1203. Drapkina OM, Elkina AYu, Sheptulina AF, Kiselev AR. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Bone Tissue Metabolism: Current Findings and Future Perspectives. Int. J. Mol. Sci. 2023;24:8445.
1204. Li M, Xu Y, Xu M, et al. Association between nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and osteoporotic fracture in middle-aged and elderly Chinese. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(6):2033-8. doi:10.1210/jc.2011-3010.
1205. Kim G, Kim KJ, Rhee Y, Lim SK. Significant liver fibrosis assessed using liver transient elastography is independently associated with low bone mineral density in patients with non-alcoholic fatty liver disease. PloS One. 2017;12:e0182202.
1206. Purnak T, Beyazit Y, Ozaslan E, et al. The evaluation of bone mineral density in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Wien. Klin. Wochenschr. 2012;124:526-31.
1207. Mózes FE, Lee JA, Selvaraj EA, et al.; LITMUS Investigators. Diagnostic accuracy of non-invasive tests for advanced fibrosis in patients with NAFLD: an individual patient data meta-analysis. Gut. 2022;71(5):1006-19. doi:10.1136/gutjnl-2021-324243.
1208. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al.; NAFLD Nomenclature consensus group. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. Ann Hepatol. 2024;29(1):101133. doi:10.1016/j.aohep.2023.101133.
1209. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, et al.; Reviewers of the AACE/ACE Obesity Clinical Practice Guidelines. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. Endocr Pract. 2016;22 Suppl 3:1-203. doi:10.4158/EP161365.GL.
1210. Kushunina DV, Kalinina AM, Drozdova LIu. Breast cancer screening: regional practices. Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health. 2019;22(4):3742. (In Russ.) Кушунина Д. В., Калинина А. М., Дроздова Л. Ю. Выявление рака молочной железы в рамках диспансеризации: практика регионов. Профилактическая медицина. 2019;22(4):3742. doi:10.17116/profmed20192204137.

1211. Brunetto MR, Salvati A, Petralli G, Bonino F. Nutritional intervention in the management of non-alcoholic fatty liver disease. Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2023;62-63:101830.
1212. Loomba R, Abdelmalek MF, Armstrong MJ, et al.; NN9931-4492 investigators. Semaglutide 2·4 mg once weekly in patients with non-alcoholic steatohepatitis-related cirrhosis: a randomised, placebo-controlled phase 2 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2023;8(6):511-22. doi:10.1016/S2468-1253(23)00068-7.
1213. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al.; NN9931-4296 Investigators. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. N Engl J Med. 2021;384(12):1113-24. doi:10.1056/NEJMoa2028395.
1214. Perepech NB, Mikhailova IE. Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors: successful running after two hares. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(2S):4534. (In Russ.) Перепеч Н. Б., Михайлова И. Е. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа: успешная погоня за двумя зайцами. Российский кардиологический журнал. 2021;26(2S):4534. doi:10.15829/1560-4071-2021-4534.
1215. Cusi K, Bril F, Barb D, et al. Effect of canagliflozin treatment on hepatic triglyceride content and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2019;21(4):812-21. doi:10.1111/dom.13584.
1216. Latva-Rasku A, Honka MJ, Kullberg J, et al. The SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin Reduces Liver Fat but Does Not Affect Tissue Insulin Sensitivity: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study With 8-Week Treatment in Type 2 Diabetes Patients. Diabetes Care. 2019;42(5):931-7. doi:10.2337/dc18-1569.
1217. Roderburg C, Krieg S, Krieg A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is associated with an increased incidence of chronic kidney disease (CKD). Eur J Med Res. 2023;28(1):153. doi:10.1186/s40001-023-01114-6.
1218. Ivashkin VT, Kriger AG, Okhlobystin AV, et al. Clinical Guidelines of the Russian Society of Surgeons, the Russian Gastroenterological Association, the Association of Surgeons-Hepatologists and the Endoscopic Society “REndO” on Diagnostics and Treatment of Chronic Pancreatitis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(2):99-156. (In Russ.) Ивашкин В. Т., Кригер А. Г., Охлобыстин А. В. и др. Клинические рекомендации Российского общества хирургов, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Ассоциации хирургов-гепатологов и Эндоскопического общества "РЭндО" по диагностике и лечению хронического панкреатита. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(2):99-156. doi:10.22416/1382-4376-2022-32-2-99-156.
1219. Gardner TB, Adler DG, Forsmark CE, et al. ACG Clinical Guideline: Chronic Pancreatitis. Am J Gastroenterol. 2020;115(3):322-39. doi:10.14309/ajg.0000000000000535.
1220. Mayev IV, Kucheryavy YuA. Diseases of the pancreas. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. 736 p. (In Russ.) Маев И. В., Кучерявый Ю. А. Болезни поджелудочной железы. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 736 с. ISBN: 978-5-9704-1002-8.
1221. DiMagno MJ, DiMagno EP. Chronic pancreatitis. Curr Opin Gastroenterol. 2010;26(5):490-8. doi:10.1097/MOG.0b013e32833d11b2
1222. Jupp J, Fine D, Johnson CD. The epidemiology and socio-economic impact of chronic pancreatitis. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2010;24(3):219-31. doi:10.1016/j.bpg.2010.03.005.
1223. Shimizu K, Shiratori K. Chronic pancreatitis. 1. Its epidemiology and symptoms. Nihon Naika Gakkai Zasshi. 2010;99(1):36-40. Japanese. doi:10.2169/naika.99.36.
1224. Spanier BW, Dijkgraaf MG, Bruno MJ. Epidemiology, aetiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: An update. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2008;22(1):45-63. doi:10.1016/j.bpg.2007.10.007.
1225. Xiao AY, Tan ML, Wu LM, et al. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2016;1(1):45-55. doi:10.1016/ S2468-1253(16)30004-8.
1226. Kostyuchenko AL, Filin VI. Emergency pancreatology. St. Petersburg: Dean, 2000. 480 p. (In Russ.) Костюченко А. Л., Филин В. И. Неотложная панкреатология. СПб: Деан, 2000. 480 с.
1227. Mayev IV, Kazyulin AN, Kucheryavy YuA. Chronic pancreatitis. M.: Medicine, 2005. 504 p. (In Russ.) Маев И. В., Казюлин А. Н., Кучерявый Ю. А. Хронический панкреатит. М.: Медицина, 2005. 504 с.
1228. Gubergritz NB, Hristich TN. Clinical pancreatology. Donetsk: Lebed, 2000. 416 p. (In Russ.) Губергриц Н. Б., Христич Т. Н. Клиническая панкреатология. Донецк: Лебедь, 2000. 416 с.
1229. Perederii VG, Tkach SM, Paronian LM. Frequency and possible causes of exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus. Ukrainian Therapist. 2004:2;12-6. (In Russ.) Передерий В. Г., Ткач С. М., Парунян Л. М. Частота и возможные причины экзокринной недостаточности поджелудочной железы при сахарном диабете. Украинский терапевт. 2004:2;12-6.
1230. Büchler MW, Uhl W, Malfertheiner P, et al. Diseases of the pancreas — Basel; Freiburg; Paris: Karger, 2004;212.
1231. Khatkov IE, Maev IV, Abdulkhakov SR, et al. The Russian consensus on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. Terapevticheskii arkhiv. 2017;89(2):105-13. (In Russ.) Хатьков И. Е., Маев И. В., Абдулхаков С. Р. и соавт. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита. Терапевтический архив. 2017;89(2):105-13. doi:10.17116/terarkh2017892105-113.
1232. Andersen DK, Korc M, Petersen GM, et al. Diabetes, Pancreatogenic Diabetes, and Pancreatic Cancer. Diabetes. 2017;66(5):1103-10. doi:10.2337/db16-1477.
1233. Ewald N, Bretzel RG. Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (Type 3c) — are we neglecting an important disease?. Eur J Intern Med. 2013;24(3):203-6. doi:10.1016/j.ejim.2012.12.017.
1234. Tarasova JS, Bordin DS, Kileynikov DV, Kucheryavy Yu A. Pancreatogenic Diabetes Mellitus: Endocrinologist’s and Gastroenterologist’s Point of View. Effective pharmacotherapy. 2020;16(15):92-100. (In Russ.) Тарасова Ж. С., Бордин Д. С., Килейников Д. В., Кучерявый Ю. А. Панкреатогенный сахарный диабет: взгляд эндокринолога и гастроэнтеролога. Эффективная фармакотерапия. 2020;16(15):92-100. doi:10.33978/2307-3586-2020-16-15-92-100.
1235. Quilliot D, Dousset B, Guerci B, et al. Evidence that diabetes mellitus favors impaired metabolism of zinc, copper and selenium in chronic pancreatitis. Pancreas. 2001;22:299-306.
1236. Kucheryavy YuA, Oganesyan TS. Autoimmune pancreatitis: diagnostic algorithms and treatment approaches. Clinical perspectives of gastroenterology and hepatology. 2010;6:3-10. (In Russ.) Кучерявый Ю. А., Оганесян Т. С. Аутоиммунный панкреатит: алгоритмы диагностики и подходы к лечению. Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии. 2010;6:3-10.

1237. Mayev IV, Kucheryavy YuA, Oganesyan TS. Autoimmune pancreatitis: A textbook for the system of postgraduate education of doctors in the specialty gastroenterology. Moscow: Federal State University “FIRO” Ministry of Education and Science of the Russian Federation, 2011. 80 p. (In Russ.) Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Оганесян Т. С. Аутоиммунный панкреатит: Учебное пособие для системы последипломного образования врачей по специальности гастроэнтерология. М.: ФГУ "ФИРО" Минобрнауки РФ, 2011. 80 с.
1238. Okhlobystin AV. Autoimmune pancreatitis: new concepts of pathogenesis, diagnosis and treatment. Evidence-based gastroenterology. 2013;1:22-7. (In Russ.) Охлобыстин А. В. Аутоиммунный панкреатит: новые представления патогенезе, диагностике и лечении. Доказательная гастроэнтерология. 2013;1:22-7.
1239. Okazaki K, Uchida K, Ikeura T, Takaoka M. Current concept and diagnosis of IgG4-related disease in the hepato-bilio-pancreatic system. J Gastroenterol. 2013;48(3):303-14.
1240. Culver EL, Sadler R, Simpson D, et al. Elevated Serum IgG4 Levels in Diagnosis, Treatment Response, Organ Involvement, and Relapse in a Prospective IgG4-Related Disease UK Cohort. The American journal of gastroenterology. 2016;111(5):733. doi:10.1038/ajg.2016.40.
1241. Detlefsen S, Lohr JM, Drewes AM, et al. Current concepts in the diagnosis and treatment of type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis. Recent patents on inflammation & allergy drug discovery. 2011;5(2):136-49. doi:10.2174/187221311795399228.
1242. Sah RP, Chari ST, Pannala R, et al. Differences in clinical profile and relapse rate of type 1 versus type 2 autoimmune pancreatitis. Gastroenterology. 2010;139(1):140-8; quiz e12-3. doi:10.1053/j.gastro.2010.03.054.
1243. Negrelli R, Boninsegna E, Avesani G, et al. Type 1 and Type 2 Autoimmune Pancreatitis: Distinctive Clinical and Pathological Features, But Are There Any Differences at Magnetic Resonance? Experience From a Referral Center. Pancreas. 2018;47(9):1115-22. doi:10.1097/ mpa.0000000000001142.
1244. Deshpande V, Gupta R, Sainani N, et al. Subclassification of autoimmune pancreatitis: a histologic classification with clinical significance. The American journal of surgical pathology. 2011;35(1):26-35. doi:10.1097/PAS.0b013e3182027717
1245. Negrelli R, Manfredi R, Pedrinolla B, et al. Pancreatic duct abnormalities in focal autoimmune pancreatitis: MR/MRCP imaging findings. European radiology. 2015;25(2):359-67. doi:10.1007/s00330-014-3371-y.
1246. Manfredi R, Frulloni L, Mantovani W, et al. Autoimmune pancreatitis: pancreatic and extrapancreatic MR imaging-MR cholangiopancreatography findings at diagnosis, after steroid therapy, and at recurrence. Radiology. 2011;260(2):428-36. doi:10.1148/radiol.11101729.
1247. Zhao Z, Wang Y, Guan Z, et al. Utility of FDG-PET/CT in the diagnosis of IgG4-related diseases. Clinical and experimental rheumatology. 2016;34(1):119-25. doi:10.1097/ RLU.0000000000001208.
1248. Kim HJ, Kim YK, Jeong WK, et al. Pancreatic duct "Icicle sign" on MRI for distinguishing autoimmune pancreatitis from pancreatic ductal adenocarcinoma in the proximal pancreas. European radiology. 2015;25(6):1551-60. doi:10.1007/s00330-014-3548-4.
1249. Furuhashi N, Suzuki K, Sakurai Y, et al. Differentiation of focal-type autoimmune pancreatitis from pancreatic carcinoma: assessment by multiphase contrast-enhanced CT. European radiology. 2015;25(5):1366-74. doi:10.1007/s00330-014-3512-3.
1250. Chari ST, Takahashi N, Levy MJ, et al. A diagnostic strategy to distinguish autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009;7(10):1097-103.
1251. Hirano K, Tada M, Isayama H, et al. Long-term prognosis of autoimmune pancreatitis with and without corticosteroid treatment. Gut. 2007;56(12):1719-24. doi:10.1136/gut.2006.115246.
1252. Lohr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). United European gastroenterology journal. 2017;5(2):153-99. doi:10.1177/2050640616684695.
1253. Vujasinovic M, Hedstrom A, Maisonneuve P, et al. Zinc deficiency in patients with chronic pancreatitis. World journal of gastroenterology: WJG. 2019;25(5):600-7. doi:10.3748/wjg.v25.i5.600.
1254. Lindkvist B, Dominguez-Munoz JE, Luaces-Regueira M, et al. Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. Pancreatology. 2012;12(4):305-10. doi:10.1016/j. pan.2012.04.006.
1255. Martinez-Moneo E, Stigliano S, Hedstrom A, et al. Deficiency of fat-soluble vitamins in chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. Pancreatology. 2016;16(6):988-94. doi:10.1016/j.pan.2016.09.008.
1256. Duggan SN, Smyth ND, O’Sullivan M, et al. The prevalence of malnutrition and fat-soluble vitamin deficiencies in chronic pancreatitis. Nutrition in clinical practice: official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. 2014;29(3):348-54. doi:10.1177/0884533614528361.
1257. Duggan SN, Smyth ND, Murphy A, et al. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2014;12(2):219-28. doi:10.1016/j.cgh.2013.06.016.
1258. Dujsikova H, Dite P, Tomandl J, et al. Occurrence of metabolic osteopathy in patients with chronic pancreatitis. Pancreatology. 2008;8(6):583-6. doi:10.1159/000159845.
1259. Frulloni L, Scattolini C, Falconi M, et al. et al. Autoimmune pancreatitis: differences between the focal and diffuse forms in 87 patients. The American journal of gastroenterology. 2009;104(9):2288-94. doi:10.1038/ajg.2009.327.
1260. Church NI, Pereira SP, Deheragoda MG, et al. et al. Autoimmune pancreatitis: clinical and radiological features and objective response to steroid therapy in a UK series. The American journal of gastroenterology. 2007;102(11):2417-25. doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01531.x.
1261. Czako L, Gyokeres T, Topa L, et al. Autoimmune pancreatitis in Hungary: a multicenter nationwide study. Pancreatology. 2011;11(2):261-7. doi:10.1159/000327092.
1262. Vujasinovic M, Valente R, Maier P, et al. Diagnosis, treatment and long-term outcome of autoimmune pancreatitis in Sweden. Pancreatology. 2018;18(8):900-4. doi:10.1016/j.pan.2018.09.003.
1263. Lopez-Serrano A, Crespo J, Pascual I, et al. Diagnosis, treatment and long-term outcomes of autoimmune pancreatitis in Spain based on the International Consensus Diagnostic Criteria: A multi-centre study. Pancreatology. 2016;16(3):382-90. doi:10.1016/j.pan.2016.02.006.
1264. Ito T, Kawa S, Matsumoto A, et al. Risk Factors for Pancreatic Stone Formation in Type 1 Autoimmune Pancreatitis: A Long-term Japanese Multicenter Analysis of 624 Patients. Pancreas. 2019;48(1):49-54. doi:10.1097/mpa.0000000000001210.

1265. Maruyama M, Arakura N, Ozaki Y, et al. Type 1 autoimmune pancreatitis can transform into chronic pancreatitis: a long-term follow-up study of 73 Japanese patients. International journal of rheumatology. 2013;2013:272595. doi:10.1155/2013/272595.
1266. Hart PA, Kamisawa T, Brugge WR, et al. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre, international analysis. Gut. 2013;62(12):1771-6. doi:10.1136/gutjnl-2012-30361.
1267. Kloppel G, Luttges J, Lohr M, et al. Autoimmune pancreatitis: pathological, clinical, and immunological features. Pancreas. 2003;27(1):14-9. doi:10.1097/00006676-200307000-00002.
1268. Tacelli M, Celsa C, Magro B, et al. Risk Factors for Rate of Relapse and Effects of Steroid Maintenance Therapy in Patients With Autoimmune Pancreatitis: Systematic Review and Metaanalysis. Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2019;17(6):1061-72.e8. doi:10.1016/j.cgh.2018.09.051.
1269. Ito T, Ishiguro H, Ohara H, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2015. J Gastroenterol. 2016;51(2):85-92. doi:10.1007/s00535-015-1149-x.
1270. Prados-Torres A. Multimorbidity Patterns in Primary Care: Interactions among Chronic Diseases Using Factor Analysis. PLoS ONE. 2012;(7):e3219.
1271. Bartkiene E, Steibliene V, Adomaitiene V, et al. Factors Affecting Consumer Food Preferences: Food Taste and Depression-Based Evoked Emotional Expressions with the Use of Face Reading Technology. Biomed Res Int. 2019;2019:2097415. doi:10.1155/2019/2097415.
1272. Bansal S, Zilberman D. Macrorelationship between Average Life Expectancy and Prevalence of Obesity: Theory and Evidence from Global Data. Agricultural Economics. 2020;51:403-27. doi:10.1111/agec.12562.
1273. Zakharova AV, Lukina YuV, Voronina VP, et al. An obese patient “portrait” by the results of outpatient cardiovascular registry “PROFILE”. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2016;15(4):44-9. (In Russ.) Захарова А. В., Лукина Ю. В., Воронина В. П. и др. "Портрет" больного ожирением по результатам амбулаторного регистра пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями "Профиль", Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(4):44-9. doi:10.15829/1728-8800-2016-4-44-49.
1274. Wondmkun YT. Obesity, Insulin Resistance, and Type 2 Diabetes: Associations and Therapeutic Implications. DMSO. 2020;13:3611-6. doi:10.2147/DMSO.S275898.
1275. Magkos F, Fraterrigo G, Yoshino J, et al. Effects of Moderate and Subsequent Progressive Weight Loss on Metabolic Function and Adipose Tissue Biology in Humans with Obesity. Cell metabolism. 2016;23:591-601.
1276. Mustafina VS, Malyutina SK, Rymar OD, et al. The epidemiology of obesity and the development of disorders of glucose metabolism according to a prospective study in Siberia. Obesity and metabolism. 2015;12(4):14-28. (In Russ.) Мустафина С. В., Малютина С. К., Рымар О. Д. и др. Эпидемиология ожирения и развитие нарушений углеводного обмена по данным проспективного исследования в Сибири. Ожирение и метаболизм. 2015;12(4):14-28. doi:10.14341/omet2015414-28.
1277. Chobot A, Górowska-Kowolik K, Sokołowska M, Jarosz-Chobot P. Obesity and diabetes-Not only a simple link between two epidemics. Diabetes Metab Res Rev. 2018;34(7):e3042. doi:10.1002/dmrr.3042.
1278. Kannel WB. The Relation of Adiposity to Blood Pressure and Development of Hypertension. Ann Intern Med. 1967;67(1):48. doi:10.7326/0003-4819-67-1-48.
1279. Shalnova SA, Deev AD, Balanova YuA, et al. Twenty years trends of obesity and arterial hypertension and their association in Russia. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(4):4-10. (In Russ.) Шальнова С. А., Деев А. Д., Баланова Ю. А. и др. Двадцатилетние тренды ожирения и артериальной гипертонии и их ассоциации в России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(4):4-10. doi:10.15829/1728-8800-2017-4-4-10.
1280. Shariq OA, McKenzie TJ. Obesity-Related Hypertension: A Review of Pathophysiology, Management, and the Role of Metabolic Surgery. Gland Surg. 2020;9:80-93. doi:10.21037/gs.2019.12.03.
1281. Fan J, Song Y, Chen Y, et al. Combined effect of obesity and cardio-metabolic abnormality on the risk of cardiovascular disease: A meta-analysis of prospective cohort studies. Int J Cardiol. 2013;168(5):4761-8. doi:10.1016/j.ijcard.2013.07.230.
1282. Wing RR, Lang W, Wadden TA, et al. Benefits of Modest Weight Loss in Improving Cardiovascular Risk Factors in Overweight and Obese Individuals With Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2011;34(7):1481-6. doi:10.2337/dc10-2415.
1283. Klop B. Elte JW. Castro Cabezas, M. Dyslipidemia in Obesity: Mechanisms and Potential Targets. Nutrients. 2013;5:1218-40.
1284. Engin A. The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. Obesity and lipotoxicity. 2017;960:1-17. doi:10.1007/978-3-319-48382-5_1.
1285. Karason, K., Jamaly, S. Heart Failure Development in Obesity: Mechanistic Pathways. European Heart Journal. 2020;41:3485. doi:10.1093/eurheartj/ehaa422.
1286. Mahajan R, Stokes M, Elliott A. Complex interaction of obesity, intentional weight loss and heart failure: a systematic review and meta-analysis. Heart. 2020;106:58-68.
1287. Nalliah CJ, Sanders P, Kottkamp H, Kalman JM. The Role of Obesity in Atrial Fibrillation. European heart journal. 2016;37:1565-72.
1288. Munger, T.M., Dong, Y.-X., Masaki, M., et al Electrophysiological and Hemodynamic Characteristics Associated with Obesity in Patients with Atrial Fibrillation. Journal of the American College of Cardiology 2012;60:851-60.
1289. Blokhin IO, Lentz SR. Mechanisms of thrombosis in obesity. Curr Opin Hematol. 2013;20(5):437-44. doi:10.1097/MOH.0b013e3283634443.
1290. Kulkarni K, Karssiens T, Kumar V, Pandit H. Obesity and osteoarthritis. Maturitas. 2016;89:22-8. doi:10.1016/j.maturitas.2016.04.006.
1291. Vranić L, Mikolašević I, Milić S. Vitamin D Deficiency: Consequence or Cause of Obesity? Medicina (Kaunas). 2019;55(9):541. doi:10.3390/medicina55090541.
1292. Pasquali R, Gambineri A, Pagotto U. Review article: The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome. BJOG An Int J Obstet Gynaecol. 2006;113(10):1148-59. doi:10.1111/j.1471-0528.2006.00990.x
1293. Kuchenbecker WKH, Groen H, Zijlstra TM, et al. The Subcutaneous Abdominal Fat and Not the Intraabdominal Fat Compartment Is Associated with Anovulation in Women with Obesity and Infertility. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(5):2107-112. doi:10.1210/jc.2009-1915.
1294. Norman JE. The adverse effects of obesity on reproduction. Reproduction. 2010;140(3):343-5. doi:10.1530/REP-10-0297.
1295. Liu Y, Hu X, Xiong M, et al. Association of BMI with erectile dysfunction: A cross-sectional study of men from an andrology clinic. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14:1135024. doi:10.3389/fendo.2023.1135024.

1296. Lazo M, Clark J. The Epidemiology of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Global Perspective. Semin Liver Dis. 2008;28(04):339-50. doi:10.1055/s-0028-1091978.
1297. Anderson EL, Howe LD, Jones HE, et al. The Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2015;10(10): e0140908. doi:10.1371/journal.pone.0140908.
1298. Misra VL, Khashab M, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. Curr Gastroenterol Rep. 2009;11(1):50-5. doi:10.1007/s11894-009-0008-4.
1299. Zitt E, Fischer A, Lhotta K, et al. Sex- and age-specific variations, temporal trends and metabolic determinants of serum uric acid concentrations in a large population-based Austrian cohort. Sci Rep. 2020;10(1):7578. doi:10.1038/s41598-020-64587-z.
1300. GBD 2016 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet. 2017;390(10100): 1345-422. doi:10.1016/S0140-6736(17)32366-8. Erratum in: Lancet. 2017;390(10104):1736. Erratum in: Lancet. 2017;390(10106):e38.
1301. Chen J-H, Pan W-H, Hsu C-C, et al. Impact of obesity and hypertriglyceridemia on gout development with or without hyperuricemia: A prospective study. Arthritis Care Res (Hoboken). 2013;65(1):133-40. doi:10.1002/acr.21824.
1302. Juraschek SP, Miller ER, Gelber AC. Body mass index, obesity, and prevalent gout in the United States in 1988-1994 and 2007-2010. Arthritis Care Res (Hoboken). 2013;65(1):127-32. doi:10.1002/acr.21791.
1303. Xia Y, Wu Q, Wang H, et al. Global, regional and national burden of gout, 1990–2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study. Rheumatology. 2020;59(7):1529-38. doi:10.1093/rheumatology/kez476.
1304. Kyrgiou M, Kalliala I, Markozannes G, et al. Adiposity and cancer at major anatomical sites: Umbrella review of the literature. BMJ. 2017;356:477.
1305. Pati S, Irfan W, Jameel A, et al. Obesity and Cancer: A Current Overview of Epidemiology, Pathogenesis, Outcomes, and Management. Cancers (Basel). 2023;15(2):485. doi:10.3390/cancers15020485.
1306. Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. JAMA. 2000;284:3015-21.
1307. Pillar G, Shehadeh N. Abdominal fat and sleep apnea: The chicken or the egg? Diabetes Care. 2008;31 (Suppl. S2):S303-S309.
1308. Peppard PE, Young T, Barnet JH, et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. Am. J. Epidemiol. 2013;177:1006-14.
1309. Gorbunova MV, Babak SL, Malyavin AG. Rational antihypertensive therapy in patients with obstructive sleep apnea. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019;9(2):85-92. (In Russ.) Горбунова М. В., Бабак С. Л., Малявин А. Г. Рациональная антигипертензивная терапия пациентов с обструктивным апноэ сна. Архивъ Внутренней Медицины. 2019;9:85-92. doi:10.20514/2226-6704-2019-9-2-85-92.
1310. Duarte RLM, Magalhaes-da-Silveira FJ, Gozal D. Predictive Factors for Obstructive Sleep Apnea Diagnosis in Bariatric Surgery Candidates with or Without Chronic Insomnia Complaints. Obesity Surgery 2022;32:33-41. doi:10.1007/S11695-021-05748-5.
1311. Chizhova OY. The importance of obstructive sleep apnea in the development of metabolic syndrome and obesity. HERALD of North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov. 2019;11(2):49-52. (In Russ.) Чижова О. Ю. Значение обструктивных апноэ сна в развитии метаболического синдрома и ожирения. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. 2019;11:49-52. doi:10.17816/mechnikov201911249-52.
1312. Dedov II, Shestakova MV, Melnichenko GA, et al. Interdisciplinary clinical practice guidelines "management of obesity and its comorbidities". Obesity and metabolism. 2021;18(1):5-99. (In Russ.) Дедов И. И., Шестакова М. В., Мельниченко Г. А. и др. Междисциплинарные клинические рекомендации "Лечение ожирения и коморбидных заболеваний". Ожирение и метаболизм. 2021;18(1):5-99. doi:10.14341/omet12714.
1313. Eliashevich SO, Khudyakov MB, Senko OV, et al. Nutrition and adipose tissue distribution in low cardiovascular risk individuals, depending on the central obesity. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2023;92(1):74-84. (In Russ.) Елиашевич С. О., Худяков М. Б., Сенько О. В. и др. Особенности питания и распределения жировой ткани у лиц группы низкого сердечно-сосудистого риска в зависимости от наличия абдоминального ожирения. Вопросы питания. 2023;92(1):74-84. doi:10.33029/0042-8833-2023-92-1-74-84.
1314. Schutz D, Busetto L, Dicker D, et al. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. Obes Facts. 2019;12(1):40-66. doi:10.1159/000496183.
1315. Eliashevich SO, Dadaeva VA, Drapkina OM. Losing and "maintaining" body weight is a well-known inequity in the prevention of chronic noncommunicable diseases. Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health. 2022;25(3):8591. (In Russ.) Елиашевич С. О., Дадаева В. А., Драпкина О. М. Снижение и "удержание" массы тела — известное неравенство в рамках профилактики хронических неинфекционных заболеваний. Профилактическая медицина. 2022;25(3):8591. doi:10.17116/profmed20222503185.
1316. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, et al. Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity European guidelines for obesity management in adults. Obes Facts.2015;8(6):402-24.
1317. Volkova LYu, Eliashevich SO, Shepel RN, et al. A structured approach to dietary modification in adult obese patients in primary care. Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health. 2023;26(2):949. (In Russ.) Волкова Л. Ю., Елиашевич С. О., Шепель Р. Н., и др. Структурированный подход к изменению модели питания у взрослых пациентов с ожирением при оказании первичной медико-санитарной помощи. Профилактическая медицина. 2023;26(2):949. doi:10.17116/profmed20232602194.
1318. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study: A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients., Diabetes Care. 2004;27(1):155-61.
1319. Dedov II, Melnichenko GA, Troshina EA, et al. Body Weight Reduction Associated with the Sibutramine Treatment: Overall Results of the PRIMAVERA Primary Health Care Trial. Obes Facts. 2018;11(4):335-43.
1320. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. N Engl J Med. 2015;373(1):11-22. doi:10.1056/NEJMoa1411892.

1321. Ambrosetti M, Abreu A, Corrà U, et al. Secondary prevention through comprehensive cardiovascular rehabilitation: From knowledge to implementation. 2020 update. A position paper from the Secondary Prevention and Rehabilitation, Section of the European Association of Preventive Cardiology. European Journal of Preventive Cardiology. 2020;28:460-95.
1322. Pescatello LS, Buchner DM, Jakicic JM, et al. for the 2018 Physical activity guidelines advisory committee. Physical Activity to Prevent and Treat Hypertension: A Systematic Review. Med. Sci. Sports Exerc. 2019;51(6):1314-23.
1323. Ahima RS. Connecting Obesity, Aging and Diabetes. Nat Med. 2009;15:996-7. doi:10.1038/nm0909-996.
1324. Canizares M, Hogg-Johnson S, Gignac MAM, et al. Increasing Trajectories of Multimorbidity Over Time: Birth Cohort Differences and the Role of Changes in Obesity and Income. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci. 2018;73(7):1303-14. doi:10.1093/geronb/gbx004.
1325. Mujica-Mota RE, Roberts M, Abel G, et al. Common patterns of morbidity and multi-morbidity and their impact on health-related quality of life: evidence from a national survey. Qual Life Res. 2015;24(4):909-18. doi:10.1007/s11136-014-0820-7.
1326. Daniel S, Soleymani T, Garvey WT. A complications-based clinical staging of obesity to guide treatment modality and intensity. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2013;20(5):377-88. doi:10.1097/01.med.0000433067.01671.f5.
1327. Kushner RF, Ryan DH. Assessment and lifestyle Management of Patients with Obesity: clinical recommendations from systematic reviews. JAMA. 2014;312(9):943-52. doi:10.1001/jama.2014.10432.
1328. Charisse Madlock-Brown, Rebecca B. Reynolds. Identifying obesity-related multimorbidity combinations in the United States. Clinical Obesity. 2019;e12336. doi:10.1111/cob.12336.
1329. Barbarash OL, Voyevoda MI, Galstyan GR, et al. Pre-diabetes as an interdisciplinary problem: definition, risks, approaches to the diagnostics and prevention of type 2 diabetes and cardiovascular complications. Russian Journal of Cardiology. 2019;(4):83-91. (In Russ.) Воевода М. И., Галстян Г. Р., Шестакова М. В. и др. Предиабет как междисциплинарная проблема: определение, риски, подходы к диагностике и профилактике сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых осложнений. Российский кардиологическийжурнал.2019;(4):83-91.doi:10.15829/1560-4071-2019-4-83-91.
1330. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care. 2022;45(Supplement_1):S17-S38. doi:10.2337/DC22-S002.
1331. Hostalek U. Global epidemiology of prediabetes — present and future perspectives. Clin Diabetes Endocrinol. 2019;5(1):1-5. doi:10.1186/s40842-019-0080-0.
1332. Lailler G, Fuentes S, Kab S, et al. Prevalence and risk factors associated with prediabetes and undiagnosed diabetes in France: The national CONSTANCES cohort. Diabetes Epidemiology and Management. 2023;10:100121. doi:10.1016/j.deman.2022.100121.
1333. Hauguel-Moreau M, Hergault H, Cazabat L, et al. Prevalence of prediabetes and undiagnosed diabetes in a large urban middle-aged population: the CARVAR 92 cohort. Cardiovasc Diabetol. 2023;22(1):31. doi:10.1186/s12933-023-01761-3.
1334. Mainous AG, Tanner RJ, Baker R, et al. Prevalence of prediabetes in England from 2003 to 2011: Population-based, cross-sectional study. BMJ Open. 2014;4(6). doi:10.1136/bmjopen-2014-005002.
1335. Wang L, Peng W, Zhao Z, et al. Prevalence and Treatment of Diabetes in China, 2013-2018. JAMA. 2021;326(24):2498-506. doi:10.1001/JAMA.2021.22208.
1336. Satman I, Bayirlioglu S, Okumus F, et al.; TURDEP-II Study Group. Estimates and Forecasts on the Burden of Prediabetes and Diabetes in Adult and Elderly Population in Turkiye. Eur J Epidemiol. 2023;38(3):313-23. doi:10.1007/s10654-022-00960-8.
1337. Rooney MR, Fang M, Ogurtsova K, et al. Global Prevalence of Prediabetes. Diabetes Care. 2023;46(7):1388-94. doi:10.2337/dc22-2376.
1338. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, et al. Prediabetes: A high-risk state for diabetes development. Lancet. 2012;379(9833). doi:10.1016/S0140-6736(12)60283-9.
1339. Drapkina OM, Drozdova LYu, Shepel RN, et al. Analysis of prediabetes prevalence and real-world practice in prescribing drug therapy to prediabetic patients. Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health. 2022;25(12):96105. (In Russ.) Драпкина О. М., Дроздова Л. Ю., Шепель Р. Н. и др. Анализ распространенности предиабета и реальная клиническая практика назначения медикаментозной терапии пациентам с предиабетом. Профилактическая медицина. 2022;25(12):96-105. doi:10.17116/profmed20222512196.
1340. Beulens JWJ, Rutters F, Rydén L, et al. Risk and management of pre-diabetes. Eur J Prev Cardiol. 2019;26(2_suppl). doi:10.1177/2047487319880041.
1341. Lindström J, Tuomilehto J. The Diabetes Risk ScoreA practical tool to predict type 2 diabetes risk. Diabetes Care. 2003;26(3):725-31. doi:10.2337/DIACARE.26.3.725.
1342. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYu, et al. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Edited by I. I. Dedov, M. V. Shestakova, A. Yu. Mayorov. 9th edition. Diabetes mellitus. 2019;22(1 S 1):1-144. (In Russ.) Дедов И. И., Шестакова М. В., Майоров А. Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. 9-й выпуск. Сахарный диабет. 2019;22(1S1):1-144. doi:10.14341/DM221S1.
1343. Mustafina SV, Rymar OD, Sazonova OV, et al. Validation of the Finnish risk scale "FINDRISCUS" on the Caucasian population of Siberia. Diabetes mellitus. 2016;19(2):113-8. (In Russ.) Мустафина С. В., Рымар О. Д., Сазонова О. В. и др. Валидизация финской шкалы риска "FINDRISC" на европеоидной популяции Сибири. Сахарный диабет. 2016;19(2):113-8. doi:10.14341/DM7630-5736.
1344. Evstifeeva SE, Shalnova SA, Deev AD, et al. Diabetes risk and associations with demographic and behavioral factors in Russian population: data from the ESSE-RF study. Russian Journal of Cardiology. 2017;(9):13-20. (In Russ.) Евстифеева С. Е., Шальнова С. А., Деев А. Д. и др. Риск сахарного диабета и его ассоциации с социально-демографическими и поведенческими факторами риска в российской популяции: данные исследования ЭССЕ-РФ. Российский кардиологический журнал. 2017;(9):13-20. doi:10.15829/1560-4071-2017-9-13-20.
1345. Riise HKR, Graue M, Igland J, et al. Prevalence of increased risk of type 2 diabetes in general practice: a cross-sectional study in Norway. BMC Prim Care. 2023;24(1):151. doi:10.1186/s12875-023-02100-x.
1346. Nieto-Martinez R, Barengo NC, Restrepo M, et al. Large scale application of the Finnish diabetes risk score in Latin American and Caribbean populations: a descriptive study. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14:1188784. doi:10.3389/FENDO.2023.1188784/BIBTEX.

1347. Elshebiny A, Alrashed A, Albuwaydi Z, et al. An Assessment of the 10-Year Risk of Developing Type 2 Diabetes Among Saudi Adults Based on the Finnish Diabetes Risk Score. Cureus. 2022;14(11):e32034. doi:10.7759/cureus.32034.
1348. Sezer Ö, Lafçi NÖ, Korkmaz S, Dağdeviren HN. Prediction of a 10-year risk of type 2 diabetes mellitus in the Turkish population A cross-sectional study. Med (United States). 2021;100(44). doi:10.1097/MD.0000000000027721.
1349. Ford JH, Lage MJ, Boye KS, et al. Five-year morbidity and mortality rates in a U.S. population with obesity with and without prediabetes. J Diabetes Complications. 2023;37(5). doi:10.1016/j.jdiacomp.2023.108454.
1350. Veronese N, Noale M, Sinclair A, et al. Risk of progression to diabetes and mortality in older people with prediabetes: The English longitudinal study on ageing. Age Ageing. 2022;51(2). doi:10.1093/ageing/afab222.
1351. Zhang X, Wu H, Fan B, et al. The role of age on the risk relationship between prediabetes and major morbidities and mortality: Analysis of the Hong Kong diabetes surveillance database of 2 million Chinese adults. Lancet Reg Health West Pac. 2022,22;30:100599. doi:10.1016/j.lanwpc.2022.100599.
1352. Breyer MK, Ofenheimer A, Altziebler J, et al. Marked differences in prediabetes- and diabetes-associated comorbidities between men and women — Epidemiological results from a general population-based cohort aged 6-80 years — The LEAD (Lung, hEart, sociAl, boDy) study. Eur J Clin Invest. 2020;50(3):e13207. doi:10.1111/eci.13207.
1353. Schlesinger S, Neuenschwander M, Barbaresko J, et al. Prediabetes and risk of mortality, diabetes-related complications and comorbidities: umbrella review of meta-analyses of prospective studies. Diabetologia. 2022;65(2). doi:10.1007/s00125-021-05592-3.
1354. Cai X, Zhang Y, Li M, et al. Association between prediabetes and risk of all cause mortality and cardiovascular disease: updated meta-analysis. BMJ. 2020;370:m2297. doi:10.1136/bmj.m2297.
1355. Khan MAB, Hashim MJ, King JK, et al. Epidemiology of Type 2 Diabetes — Global Burden of Disease and Forecasted Trends. J Epidemiol Glob Health. 2020;10(1):107-11. doi:10.2991/jegh.k.191028.001.
1356. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, et al. IDF Diabetes Atlas: global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. Diabetes Res Clin Pract. 2017;128:40-50.
1357. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Edited by I. I. Dedov, M. V. Shestakova, A. Y. Mayorov. 10th edition (expanded). M.; 2021. (In Russ.) Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. 10-й выпуск (дополненный). М.; 2021. doi:10.14341/DM12802.
1358. Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, et al. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. Diabetologia. 2019;62(1):3-16. doi:10.1007/s00125-018-4711-2.
1359. Magliano DJ, Islam RM, Barr ELM, et al. Trends in incidence of total or type 2 diabetes: systematic review. BMJ. 2019;366:l5003.
1360. Muschik D, Tetzlaff J, Lange K, et al. Change in life expectancy with type 2 diabetes: a study using claims data from lower Saxony, Germany. Popul Health Metr. 2017;15(1):5. doi:10.1186/s12963-017-0124-6.
1361. Carstensen B, Kristensen JK, Ottosen P, Borch-Johnsen K. The danish national diabetes register: trends in incidence, prevalence and mortality. Diabetologia. 2008;51(12):2187-96. doi:10.1007/s00125-008-1156-z.
1362. Gregg EW, Zhuo X, Cheng YJ, et al. Trends in lifetime risk and years of life lost due to diabetes in the USA, 1985–2011: a modelling study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2(11):867-74. doi:10.1016/S2213-8587(14)70161-5.
1363. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(4):3839. (In Russ.) Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 Рекомендации ESC/EASD по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. Российский кардиологический журнал. 2020;25(4):3839. doi:10.15829/1560-4071-2020-3839.
1364. Jia G, Sowers JR. Hypertension in Diabetes: An Update of Basic Mechanisms and Clinical Disease. Hypertension. 2021;78(5):1197-205. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17981.
1365. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm — 2016 Executive summary. Endocrine Pract. 2016; 22(1):84-113.
1366. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al., American Diabetes Association. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Care in Diabetes — 2023. Diabetes Care 2023;46(Suppl. 1):S158-S190.
1367. Kobalava JD, Kolesnik EL, Troitskaya EA. Modern European recommendations on arterial hypertension: updated positions and unresolved issues. Clinical pharmacology and therapy. 2019;28(2):7-18. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Колесник Э. Л., Троицкая Е. А. Современные европейские рекомендации по артериальной гипертонии: обновленные позиции и нерешенные вопросы. Клиническая фармакология и терапия. 2019;28(2):7-18. doi:10.32756/0869-5490-2019-2-7-18.
1368. Druk IV, Nechaeva GI. Type 2 diabetes mellitus for cardiologists. Edited by M. N. Mamedov. M.: MIA, 2017, 208 p. (In Russ.) Друк И. В., Нечаева Г. И. Сахарный диабет 2 типа для кардиологов. Под ред. М. Н. Мамедова. М.: МИА, 2017, 208 с.
1369. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, et al. American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Heart Failure Society of America. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure, A Scientific Statement From the American Heart Association and Heart Failure Society of America. J Card Fail. 2019;25(8):584-619. doi:10.1016/j.cardfail.2019.05.007.
1370. Williams JG, Morris AI, Hayter RC, Ogilvie CM. Respiratory responses of diabetics to hypoxia, hypercapnia, and exercise. Thorax. 1984;39(7):529-34.
1371. Fontaine-Delaruelle C, Viart-Ferber C, Luyton C, Couraud S. Lung function in patients with diabetes mellitus. Rev Pneumol Clin. 2016;72(1):10-6.
1372. Nakajima K, Kubouchi Y, Muneyuki T, et al possible association between suspected restrictive pattern as assessed by ordinary pulmonary function test and the metabolic syndrome. Chest. 2008;134(4):712-8.
1373. Park SS, Perez Perez JL, Perez Gandara B, Agudelo CW, Rodriguez Ortega R, Ahmed H, Garcia-Arcos I, McCarthy C, Geraghty P. Mechanisms Linking COPD to Type 1 and 2 Diabetes Mellitus: Is There a Relationship between Diabetes and COPD? Medicina (Kaunas). 2022;58(8):1030. doi:10.3390/medicina58081030.
1374. Khateeb J, Fuchs E, Khamaisi M. Diabetes and Lung Disease: A Neglected Relationship. Rev Diabet Stud. 2019;15:1-15. doi:10.1900/RDS.2019.15.1.

1375. Tanase DM, Gosav EM, Costea CF, et al The Intricate Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), Insulin Resistance (IR), and Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). J Diabetes Res. 2020;2020:3920196. doi:10.1155/2020/3920196.
1376. Cariou B, Byrne CD, Loomba R, Sanyal AJ. Nonalcoholic fatty liver disease as a metabolic disease in humans: A literature review. Diabetes Obes Metab. 2021;23(5):1069-83. doi:10.1111/dom.14322.
1377. Kiseleva EV, Demidova TY. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: the problem of conjunction and phasing. Obesity and metabolism. 2021;18(3):313-9. (In Russ.) Киселева Е. В., Демидова Т. Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2 типа: проблема сопряженности и этапности развития. Ожирение и метаболизм. 2021;18(3):313-9. doi:10.14341/omet12758.
1378. Dougherty JA, Guirguis E, Thornby KA. A Systematic Review of Newer Antidiabetic Agents in the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Ann Pharmacother. 2021;55(1):65-79. doi:10.1177/1060028020935105.
1379. Dhindsa S, Ghanim H, Batra M, Dandona P. Hypogonadotropic Hypogonadism in Men With Diabesity. Diabetes Care. 2018;41(7):1516-25. doi:10.2337/dc17-2510.
1380. Pelusi C. The Effects of the New Therapeutic Treatments for Diabetes Mellitus on the Male Reproductive Axis. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:821113. doi:10.3389/fendo.2022.821113.
1381. Defeudis G, Mazzilli R, Tenuta M, et al. Erectile dysfunction and diabetes: A melting pot of circumstances and treatments. Diabetes Metab Res Rev. 2022;38(2):e3494. doi:10.1002/dmrr.3494.
1382. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2018;392:1736-88.
1383. Sacerdote C, Ricceri F. Epidemiological dimensions of the association between type 2 diabetes and cancer: a review of observational studies. Diabetes Res Clin Pract. 2018;143:369-77.
1384. Suh S, Kim KW. Diabetes and Cancer: Cancer Should Be Screened in Routine Diabetes Assessment. Diabetes Metab J. 2019;43(6):733-43. doi:10.4093/dmj.2019.0177.
1385. Shlomai G, Neel B, LeRoith D, Gallagher EJ. Type 2 diabetes mellitus and cancer: the role of pharmacotherapy. J Clin Oncol. 2016;34:4261-9.
1386. Wu L, Zhu J, Prokop LJ, Murad MH. Pharmacologic therapy of diabetes and overall cancer risk and mortality: a meta-analysis of 265 studies. Sci Rep. 2015;5:10147.
1387. Petunina NA, Trukhin IV, Trukhina LV, et al. Heart failure and diabetes mellitus: a look at comorbidity. Diabetes mellitus. 2019;22(1):79-87. (In Russ.) Петунина Н. А., Трухин И. В., Трухина Л. В. и др. Сердечная недостаточность и сахарный диабет: взгляд на коморбидность. Сахарный диабет. 2019;22(1):79-87. doi:10.14341/DM9784.
1388. Potere N, Del Buono MG, Vecchié A, et al. Diabetes mellitus and heart failure: an update on pathophysiology and therapy. Minerva Cardiol Angiol. 2022;70(3):344-56. doi:10.23736/S2724-5683.22.05967-1.
1389. Lehrke M, Marx N. Diabetes Mellitus and Heart Failure. Am J Med. 2017;130(6S):S40-S50. doi:10.1016/j.amjmed.2017.04.010.
1390. Clinical recommendations. Chronic kidney disease (CKD). Nephrology (Saint-Petersburg) 2021;25(5):10-82. (In Russ.) Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек. Нефрология. 2021;25(5):10-82. doi:10.36485/1561-6274-2021-25-5-10-82.
1391. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2022;102(5S):S1-S127. doi:10.1016/j.kint.2022.06.008.
1392. Kanis JA. Correction to: European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporosis International. 2019;30(1):3-44.
1393. Lesnyak OM, Baranova IA, Belova KYu, et al. Osteoporosis in the Russian Federation: epidemiology, medical, social and economic aspects of the problem (literature review). Traumatology and orthopedics of Russia. 2018;24(1):155-68. (In Russ.) Лесняк О. М., Баранова И. А., Белова К. Ю. и др. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы). Травматология и ортопедия России. 2018;24(1):155-68.
1394. Aparicio HJ, Benjamin EJ, Callaway CW, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update A Report from the American Heart Association. Circulation. 2021;143(8):e254-e743. doi:10.1161/CIR.0000000000000950.
1395. Von der Recke P, Hansen M. A., Hassager C. The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality. American Journal of Medicine. 1999;106(3):273-8.
1396. Kiel DP, Kauppila LI, Cupples LA, et al. Bone loss and the progression of abdominal aortic calcification over a 25 year period: the Framingham Heart Study. Calcified Tissue International. 2001;68(5):271-6.
1397. Sennerby U, Melhus H, Gedeborg R, et al. Cardiovascular diseases and risk of hip fracture. JAMA. 2009;302(15):1666-73. doi:10.1001/jama.2009.1463.
1398. Varma R, Aronow WS, Basis Y, et al. Relation of bone mineral density to frequency of coronary heart disease. Am J Cardiol. 2008;101:1103-4.
1399. Gupta G, Aronow WS. Atherosclerotic vascular disease may be associated with osteoporosis or osteopenia in postmenopausal women: a preliminary study. Arch Gerontol Geriatr. 2006;43:285-8.
1400. Tankó LB, Christiansen C, Cox DA, et al. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. Journal of Bone and Mineral Research. 2005;11:1912-20.
1401. Veronese N, Stubbs B, Crepaldi G, et al. Relationship Between Low Bone Mineral Density and Fractures With Incident Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. J. Bone Miner Res. 2017;32(5):1126-35.
1402. Uyl D, den Nurmohamed MT, Tuyl LHD, et al. (Sub)clinical cardiovascular disease is associated with increased bone loss and fracture risk; A systematic review of the association between cardiovascular disease and osteoporosis. Arthritis Research and Therapy. 2011;13(1):R5.
1403. Szulc P. Abdominal aortic calcification: A reappraisal of epidemiological and pathophysiological data. Bone. 2016;84:25-37.
1404. Galliera E, Locati M, Mantovani A, Corsi MM. Chemokines and bone remodeling. Int J Immunopathol Pharmacol. 2008;21(3):485-91. doi:10.1177/039463200802100301.
1405. Qiao JH, Mishra V, Fishbein MC, et al. Multinucleated giant cells in atherosclerotic plaques of human carotid arteries: Identification of osteoclast-like cells and their specific proteins in artery wall. Experimental and Molecular Pathology. 2015;99(3):654-62.

1406. Lampropoulos CE, Papaioannou I, D'Cruz DP. Osteoporosis — A risk factor for cardiovascular disease? Nature Reviews Rheumatology. 2012;8(10):587-98.
1407. Wade MJ. Epistasis, complex traits, and mapping genes. Genetica. 2001;112:59-69.
1408. Kolchina MA, Skripnikova IA, Meshkov AN, et al. Associations of bone mass and polygenic risk of osteoporosis with indicators of arterial wall condition. Osteoporosis and osteopathies. 2022;25(2):21-30. (In Russ.) Колчина М. А., Скрипникова И. А., Мешков А. Н. и др. Ассоциации костной массы и полигенного риска остеопороза с показателями состояния артериальной стенки. Остеопороз и остеопатии. 2022;25(2):21-30.
1409. Pijnenburg L, Salem J-E, Lebrun-Vignes B, et al. Atrial fibrillation in patients treated with intravenous zoledronic or pamidronic acid: a pharmacoepidemiological study. Europ J Endocrin. 2021;184:437-44.
1410. D'Silva KM, Cromer SJ, Elaine WYu, et al. Risk of Incident Atrial Fibrillation With Zoledronic Acid Versus Denosumab: A Propensity Score–Matched Cohort Study. J Bone Miner Res. 2021;36(1):52-60.
1411. Bubnova MG, Aronov DM. Cardiorehabilitation: stages, principles and international classification of functioning (ICF). Preventive Medicine 2020;23(5):40-9. (In Russ.) Бубнова М. Г., Аронов Д. М. Кардиореабилитация: этапы, принципы и международная классификация функционирования (МКФ). Профилактическая медицина 2020;23(5):40-9.
1412. Graat-Verboom L, Wouters EF, Smeenk FW, et al. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review. Eur Respir J. 2009;34(1):209-18. doi:10.1183/09031936.50130408.
1413. Sarkar M, Bhardwaj R, Madabhavi I, Khatana J. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med. 2015 2;9:5-21. doi:10.4137/CCRPM.S22803.
1414. Zhang P, Pan L. et al. Interrelationship of circulating matrix metalloproteinase-9, TNF-α, and OPG/RANK/RANKL systems in COPD patients with osteoporosis. National Library of Vtdicine.2013;10(6):650-6.
1415. Ionescu A.A., Schoon E. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2003; 22:46:64s-75s.
1416. The guide for doctors "Osteoporosis" edited by Prof. O. M. Lesnyak, 2nd edition, revised and supplemented. GEOTAR Media. 2023. p. 416-7. (In Russ.) Руководство для врачей "Остеопороз" под редакцией проф. О. М. Лесняк, 2-ое издание, переработанное и дополненное. ГЭОТАР-Медиа. 2023. с 416-7.
1417. Tariq MH, Sulaiman SA. Prevalence of Osteopenia and Osteoporosis among Chronic Kidney Disease Patients: A Systematic Review. The Open Urology & Nephrology Journal. 2020;3:5-123.
1418. West SL, Lok CE, Langsetmo L, et al. Done mineral density predicts fractures in chronic kidney disease. J Bone Miner. Res. 2015;30(5):913-9 .
1419. Mazurenko SO, Mazurenko OG, Enkin AA, et al. Use of dual energy X-ray absorptiometry for assessment of fracture risk in dialysis patietns. Biomedical Engineering. 2017;51(1):20-3.
1420. Prasad B, Ferguson T, Tangri N, et al. Association of one mineral density with fractures across the spectrum of cronic kidney disease: The Regina CKD-MBD study. Can. J. Kidney Health. Dis. 2019.6:1-10.
1421. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder. Guideline Update what's changed and why it matters. Kidney Int. 2017;92(1):26-36.
1422. Kidney Disease: Improving Global Outcomes KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention and Treatment of Chronic Kidney Disease-Miner and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney Int Suppl (2011). 2017;7(1):1-59.
1423. Vrancken I. Off label prescription of medication. Eur. J. Health. Law. 2015;22(2):165-86.
1424. Ko GJ, Obi Y, Tortorici AR, et al. Dietary protein intake and chronic kidney disease. Curr. Opin.Clin.Nutr. Metab. Care. 2017;20(1):77-85.
1425. Krutko DM, Mazurenko SO, Staroselsky KM, et al. The effect of nutritional status on the prognosis of patients receiving hemodialysis treatment. Nephrology. 2019;23(4):33-51. (In Russ.) Крутько Д. М., Мазуренко С. О., Старосельский К. М. и др. Влияние нутритивного статуса на прогноз пациентов, получающих лечение гемодиализом. Нефрология. 2019;23(4):33-51.
1426. Targher G, Lonardo A, Rossini M. Nonalcoholic fatty liver disease and decreased bone mineral density: is there a link? J Endocrinol Invest. 2015;38:817-25.
1427. Shah VN, Shah CS, Snell-Bergeon JK. Type 1 diabetes and risk of fracture: meta-analysis and review of the literature. Diabet Med. 2015;32:1134-42.
1428. Schwait AV. Diabetes Mellitus: Does it Affect Bone? Calcif Tissue Int. 2003;73(6):515-9.
1429. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Diabetes and its complications and their relationship with risk of fractures in type 1 and 2 diabetes. Calcif Tissue Int. 2009;84(1):45-55. doi:10.1007/s00223-008-9195-5.
1430. Koromani F, Oei L, Shevroja E, et al. Vertebral Fractures in Individuals With Type 2 Diabetes: More Than Skeletal Complications Alone. Diabetes Care. 2020;43(1):137-44.
1431. Ferrari SL, Abrahamsen B, Napoli N, et al.; Bone and Diabetes Working Group of IOF. Diagnosis and management of bone fragility in diabetes: an emerging challenge. Osteoporos Int. 2018;29(12):2585-96. doi:10.1007/s00198-018-4650-2.
1432. Caffarelli C, Pitinca MDT, Refaie AA, et al. Ability of radio-frequency echographic multispectrometry to identify osteoporosis status in elderly women with type 2 diabetes. Aging Clin and experiment. Res. 2022;34:121-7.
1433. Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, et al. Diabetic patients have an increased risk of vertebral fractures independent of BMD or diabetic complications. J Bone Miner Res. 2009;24(4):702-9. doi:10.1359/jbmr.081207.
1434. Dede AD, Tournis S, Dontas I, Trovas G. Type 2 diabetes mellitus and fracture risk. Metabolism. 2014;63(12):1480-90. doi:10.1016/j.metabol.2014.09.002.
1435. Yang S, Leslie WD, Morin SN, et al. Antiresorptive therapy and newly diagnosed diabetes in women: a historical cohort study. Diabetes Obes Metab. 2016;18(9):875-81.
1436. Ferrari S, Eastell R, Napoli N, et al. Denosumab in posstmenopausal women with osteoporosis and diabetes: subgroup analysis of FREEDOM and FREEDOM extension. Bone. 2020;134:115268.
1437. Schwartz AV. Efficacy of osteoporosis Therapies in Diabetic Patients. Calcif. Tisue Int. 2017;100(2):165-73.
1438. Hu F, Jiang C, Shen J, Tang P, Wang Y. Preoperative pre- dictors for mortality following hip fracture surgery: a systematic review and meta-analysis. Injury. 2012;43:676-85.
1439. Alekseeva LI, Baranova IA, Beloselsky NN, et al. A guide to osteoporosis. Moscow: BINOM Publishing House, LLC. Laboratory of Knowledge", 2003. 524 p. (In Russ.) Алексеева Л. И., Баранова И. А., Белосельский Н. Н. и др.

Руководство по остеопорозу. Москва: ООО “Издательство "БИНОМ. Лаборатория знаний”, 2003. 524 с. ISBN: 5-9777-4056-7. EDN MWBRKM.

1440. Adami G, Fassio A, Rossini M, et al Osteoporosis in Rheuma tic Diseases. Int J Mol Sci. 2019;20(23):5867. doi:10.3390/ijms20235867.
1441. Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, et al. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: Results from 394 patients in the Oslo County rheumatoid arthritis register. Arthritis Rheum. 2000;43(3):522-30. doi:10.1002/1529-0131(200003)43.
1442. Lodder MC, de Jong Z, Kostense PJ, et al. Bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: relation between disease severity and low bone mineral density. Ann Rheum Dis. 2004;63(12):1576-80. doi:10.1136/ard.2003.016253.
1443. Mori Y, Kuwahara Y, Chiba S, et al. Bone Mineral Density of Postmenopausal Women with Rheumatoid Arthritis Depends on Disease Duration Regardless of Treatment. J. Bone Miner. Metab. 2017;35:52-7. doi:10.1007/s00774-015-0716-9.
1444. Taskina EA, Alekseeva LI, Dydykina IS, et al. Risk factors for osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis (preliminary results based on the materials of the multicenter program "Osteoporosis in rheumatoid arthritis: diagnosis, risk factors, fractures, treatment"). Scientific and practical rheumatology. 2014;52(4):393-7. (In Russ.) Таскина Е. А., Алексеева Л. И., Дыдыкина И. С. и др. Факторы риска развития остеопороза у больных ревматоидным артритом (предварительные результаты по материалам многоцентровой программы "Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение"). Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):393-7. doi:10.14412/1995-4484-2014-393-397.
1445. Podvorotova MM, Dydykina IS, Taskina EA, et al. Risk factors for fractures in patients with rheumatoid arthritis (preliminary results based on the materials of the multicenter program "Osteoporosis in rheumatoid arthritis: diagnosis, risk factors, fractures, treatment"). Scientific and practical rheumatology. 2013;51(2):154-8. (In Russ.) Подворотова М. М., Дыдыкина И. С., Таскина Е. А. и др. Факторы риска переломов у больных ревматоидным артритом (предварительные результаты по материалам многоцентровой программы "Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение"). Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):154-8. doi:10.14412/1995-4484-2013-643.
1446. Dobrovolskaya OV, Efremova AO, Demin NV, Toroptsova NV. Bone mineral density and fracture risk in patients with rheumatic diseases. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2020;(8):120-7. (In Russ.) Добровольская О. В., Ефремова А. О., Демин Н. В., Торопцова Н. В. Минеральная плотность костной ткани и риск переломов у больных ревматическими заболеваниями. Медицинский совет. 2020;(8):120-7. doi:10.21518/2079-701X-2020-8-120-127.
1447. Xue AL, Wu SY, Jiang L, et al. Bone Fracture Risk in Patients with Rheumatoid Arthritis: A meta-Analysis. Medicine. 2017;96:e6983. doi:10.1097/MD.0000000000006983.
1448. Balasubramanian A., Wade SW, Adler RA, et al. Glucocorticoid Exposure and Fracture Risk in a Cohort of US Patients with Selected Conditions. J. Bone Miner. Res. 2018;33:1881-8. doi:10.1002/jbmr.3523.
1449. Hauser B, Harre U. The Role of Autoantibodies in Bone Metabolism and Bone Loss. Calcif Tissue Int. 2018;102(5):522-32. doi:10.1007/s00223-017-0370-4.
1450. Orsolini G, Caimmi C, Viapiana O, et al. Titer-dependent effect of anti-citrullinated protein antibodies on systemic bone mass in rheumatoid arthritis patients. Calcif Tissue Int. 2017;101:17-23.
1451. Llorente I, Merino L, Ortiz AM, et al. Anti-citrullinated protein antibodies are associated with decreased bone mineral density: baseline data from a register of early arthritis patients. Rheumatol Int. 2017;37:799-806.
1452. Bugatti S, Bogliolo L, Vitolo B, et al Anti-citrullinated protein antibodies and high levels of rheumatoid factor are associated with systemic bone loss in patients with early untreated rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther. 2016;18:226.
1453. Hauser B, Riches PL, Gilchrist T, et al. Autoantibodies to osteoprotegerin are associated with increased bone resorption in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2015;74:1631-2.
1454. Briot K, Durnez A, Paternotte S, et al. Bone Oedema on MRI is Highly Associated with Low Bone Mineral Density in Patients with Early Inflammatory Back Pain: Results from the DESIR Cohort. Ann. Rheum. Dis. 2013;72:1914-9. doi:10.1136/annrheumdis-2012-201845.
1455. Li J, Sarosi I, Cattley RC, et al. Dkk1-mediated inhibition of Wnt signaling in bone results in osteopenia. Bone. 2006;39:754-66. doi:10.1016/j.bone.2006.03.017.
1456. Rossini M, Viapiana O, Idolazzi L, et al. Higher Level of Dickkopf-1 is Associated with Low Bone Mineral Density and Higher Prevalence of Vertebral Fractures in Patients with Ankylosing Spondylitis. Calcif. Tissue Int. 2016;98:438-45. doi:10.1007/s00223-015-0093-3.
1457. Ramirez J, Nieto-Gonzalez JC, Curbelo Rodriguez R, et al Prevalence and Risk Factors for Osteoporosis and Fractures in Axial Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Semin. Arthritis Rheum. 2018;48:44-52. doi:10.1016/j.semarthrit.2017.12.001.
1458. Weiss RJ, Wick MC, Ackermann PW, Montgomery SM. Increased fracture risk in patients with rheumatic disorders and other inflammatory diseases -- a case-control study with 53,108 patients with fracture. J Rheumatol. 2010;37(11):2247-50. doi:10.3899/jrheum.100363.
1459. Montala N, Juanola X, Collantes E, et al Prevalence of vertebral fractures by semiautomated morphometry in patients with ankylosing spondylitis. J Rheumatol. 2011;38(5):893-7. doi:10.3899/jrheum.100851.
1460. Tsur AM, David P, Watad A, et al. Ankylosing spondylitis and the risk of hip fractures: a matched cohort study. J Gen Intern Med. 2022;37(13):3283-8. doi:10.1007/s11606-021-07241-2.
1461. Dobrovolskaya OV, Toroptsova NV, Loginova EYu, Korotaeva TV. Systemic osteoporosis and psoriatic arthritis: modern ideas about the state of the problem. Scientific and practical rheumatology. 2017;55(5):566-71. (In Russ.) Добровольская О. В., Торопцова Н. В., Логинова Е. Ю., Коротаева Т. В. Системный остеопороз и псориатический артрит: современные представления о состоянии проблемы. Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):566-71. doi:10.14412/1995-4484-2017-566-571.
1462. Wang Y, Song Z-B, Deng X-R, et al Risk factors associated with osteoporosis and fracture in psoriatic arthritis. 2021;134(21):2564-72. doi:0.1097/CM9.0000000000001810.
1463. Chen TL, Lu JW, Huang YW, et al. Bone Mineral Density, Osteoporosis, and Fracture Risk in Adult Patients with Psoriasis or Psoriatic Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies.J Clin Med. 2020;9(11):3712. doi:10.3390/jcm9113712.
1464. Edens C, Robinson AB. Systemic lupus erythematosus, bone health, and osteoporosis. Current Opinion in Endocrinology,

Diabetes and Obesity 2015;22(6):422-31. doi:10.1097/MED.0000000000000197.
1465. Kireeva SYu, Lesnyak OM, Zotkin EG. Asymptomatic compression fractures of the vertebrae in postmenopausal women with systemic lupus erythematosus. Scientific and practical rheumatology. 2017;55(1):26-31. (In Russ.) Шкиреева С. Ю., Лесняк О. М., Зоткин Е. Г. Бессимптомные компрессионные переломы позвонков у женщин в постменопаузе с системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2017;55(1):26-31. doi:10.14412/1995-4484-2017-26-31.
1466. Tedeschi SK, Kim SC, Guan H, et al Comparative Fracture Risks Among United States Medicaid Enrollees with and Those without Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Rheumatol. 2019;71:1141-6. doi:10.1002/art.40818.
1467. Bultink IE, Vis M, van der Horst-Bruinsma IE, Lems WF. Inflammatory rheumatic disorders and bone. Curr Rheumatol Rep. 2012;14:224-30.
1468. Mok CC, Mak A, Ma KM. Bone mineral density in postmenopausal Chinese patients with systemic lupus erythematosus. Lupus. 2005;14(2):106-12. doi:10.1191/0961203305lu2039oa.
1469. Guo Q, Fan P, Luo J, et al. Assessment of bone mineral density and bone metabolism in young male adults recently diagnosed with systemic lupus erythematosus in China. Lupus. 2017;26(3):289-93. doi:10.1177/0961203316664596.
1470. Petri M. Musculoskeletal complications of systemic lupus erythematosus in the Hopkins Lupus Cohort: an update. Arthritis Care Res. 1995;8(3):137-45. doi:10.1002/art.1790080305.
1471. Zhu TY, Griffith JF, Au SK, et al. Bone mineral density change in systemic lupus erythematosus: a 5-year followup study. J Rheumatol. 2014;41(10):1990-7. doi:10.3899/jrheum.131190.
1472. Jacobs J, Korswagen LA, Schilder AM, et al. Six year follow-up study of bone mineral density in patients with systemic lupus erythematosus. Osteoporos Int. 2013;24(6):1827-33. doi:10.1007/s00198-012-2157-9.
1473. Almehed K, Forsblad d'Elia H, Kvist G, et al. Prevalence and risk factors of osteoporosis in female SLE patients: extended report. Rheumatology. 2007;46:1185-90. doi:10.1093/rheumatology/kem105.
1474. Bultink IEM. Bone Disease in Connective Tissue Disease/Systemic Lupus Erythematosus. Calcif Tissue Int. 2018;102(5):575-91. doi:10.1007/s00223-017-0322-z.
1475. Efremova AO, Toroptsova NV, Dobrovolskaya OV, et al. The risk of fractures and the need for anti-osteoporotic treatment in patients with systemic sclerosis. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2021;15(1):32-7. (In Russ.) Ефремова А. О., Торопцова Н. В., Добровольская О. В. и др. Риск переломов и потребность в антиостеопоротическом лечении у больных системной склеродермией. Современная ревматология. 2021;15(1):32-7. doi:10.14412/1996-7012-2021-1-32-37
1476. Caimmi C, Caramaschi P, Barausse G, et al. Bone Metabolism in a Large Cohort of Patients with Systemic Sclerosis. Calcif. Tissue Int. 2016;99:23-9. doi:10.1007/s00223-016-0119-5.
1477. Michaud K, Wolfe F. Comorbidities in rheumatoid arthritis. Best Practice & Research Clinical Rheumatology. 2007;21(5):885-906. doi:10.1016/j.berh.2007.06.002.
1478. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007-2008. Am J Med. 2012;125(7):679-87.e1. doi:10.1016/j.amjmed.2011.09.033.
1479. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2017;135(10):e146-e603. doi:10.1161/CIR.0000000000000485.
1480. Higgins P, Dawson J, Lees KR, et al. Xanthine oxidase inhibition for the treatment of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. Cardiovasc Ther. 2012;30(4):217-26. doi:10.1111/j.1755-5922.2011. 00277.x.
1481. Eliseev MS, Denisov IS, Markelova EI, et al. Independent risk factors for severe cardiovascular events in male patients with gout: Results of a 7-year prospective study. Terapevticheskii arkhiv. 2017;89(5):10-9. (In Russ.) Елисеев М. С., Денисов И. С., Маркелова Е. И. и др. Независимые факторы риска развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений у мужчин с подагрой: результаты 7-летнего проспективного наблюдения. Терапевтический архив. 2017;89(5):10-9. doi:10.17116/terarkh201789510-19.
1482. Krishnan E, Baker JF, Furst DE, Schumacher HR. Gout and the risk of acute myocardial infarction. Arthritis Rheum. 2006;54(8):2688-96. doi:10.1002/art.22014.
1483. Kuo CF, See LC, Luo SF, et al. Gout: an independent risk factor for all-cause and cardiovascular mortality. Rheumatology (Oxf). 2010;49(1):141-6. doi:10.1093/rheumatology/kep364.
1484. Singh JA. When gout goes to the heart: does gout equal a cardiovascular disease risk factor? Ann Rheum Dis. 2015;74(4):631-4. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206432.
1485. Johnson RJ, Sanchez Lozada LG, Lanaspa MA, et al. Uric Acid and Chronic Kidney Disease: Still More to Do. Kidney Int Rep. 2022;8(2):229-39. doi:10.1016/j.ekir.2022.11.016.
1486. Nasonov EL, Eliseev MS. The role of interleukin 1 in the development of human diseases. Scientific and practical rheumatology. 2016;54(1):60-77. (In Russ.) Насонов ЕЛ, Елисеев МС. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):60-77. doi:10.14412/1995-4484-2016-60-77.
1487. Kotur-Stevuljevic J, Memon L, Stefanovic A, et al. Correlation of oxidative stress parameters and inflammatory markers in coronary artery disease patients. Clin Biochem. 2007;40(3-4):181-7. doi:10.1016/j.clinbiochem.2006.09.007.
1488. Tsutsumi Z, Moriwaki Y, Takahashi S, et al. Oxidized low-density lipoprotein autoantibodies in patients with primary gout: effect of urate-lowering therapy. Clin Chim Acta. 2004;339:117-22. doi:10.1016/j.cccn.2003.09.019.
1489. Clarson LE, Hider SL, Belcher J, et al. Increased risk of vascular disease associated with gout: a retrospective, matched cohort study in the UK clinical practice research datalink. Ann Rheum Dis. 2015;74(4):642-7. doi:10.1136/annrheumdis-2014-205252.
1490. Chang K, Yokose C, Tenner C, et al. Association between gout and aortic stenosis. Am J Med. 2017;130(2):230.e1-8. doi:10.1016/j.amjmed.2016.09.005.
1491. Kuo CF, Luo SF. Gout: Risk of premature death in gout unchanged for years. Nat Rev Rheumatol. 2017;13(4):200-1. doi:10.1038/nrrheum.2017.27.
1492. Singh JA, Gaffo A. Gout epidemiology and comorbidities. Semin Arthritis Rheum. 2020;50(3S):S11-S16. doi:10.1016/j.semarthrit.2020.04.008.
1493. Netea MG, Balkwill F, Chonchol M, et al. A guiding map for inflammation. Nat Immunol. 2017;18(8):826-31. doi:10.1038/ni.3790.
1494. Roughley MJ, Belcher J, Mallen CD, Roddy E. Gout and risk of chronic kidney disease and nephrolithiasis: meta-analysis

of observational studies. Arthritis Res Ther. 2015;17(1):90. doi:10.1186/s13075-015- 0610-9.
1495. Jaffe DH, Klein AB, Benis A, et al. Incident gout and chronic Kidney Disease: healthcare utilization and survival. BMC Rheumatol. 2019;3:11. doi:10.1186/ s41927-019-0060-0.
1496. Choi HK, Ford ES, Li C, Curhan G. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arthritis Rheum. 2007;57(1):109-15. doi:10.1002/art.22466.
1497. Drosos GC, Vedder D, Houben E, et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. Ann Rheum Dis. 2022;81(6):768-79. doi:10.1136/annrheumdis-2021-221733.
1498. Eliseev MS, Novikova AM, Zhelyabina OV, et al. Assessment of cardiovascular risk in patients with crystal-induced arthritides and rheumatoid arthritis by the ATP III and Reynolds Risk Score. Rheumatology Science and Practice. 2020;58(5):512-9. (In Russ.) Елисеев М.С., Новикова А.М., Желябина О.В. и др. Оценка сердечно-сосудистого риска у пациентов с микрокристаллическими артритами и ревматоидным артритом с помощью шкал ATP III и Reynolds Risk Score. Научно-практическая ревматология. 2020;58(5):512-9. doi:10.47360/1995-4484-2020-512-519.
1499. Andrés M, Bernal JA, Sivera F, et al. Cardiovascular risk of patients with gout seen at rheumatology clinics following a structured assessment. Ann Rheum Dis. 2017;76(7):1263-8. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210357.
1500. Dalbeth N, Stamp LK, Taylor WJ. What is remission in gout and how should we measure it? Rheumatology (Oxford). 2021;60(3):1007-9. doi:10.1093/rheumatology/keaa853.
1501. Hochberg M.C. Mortality in osteoarthritis. Clin. exp. Rheum. 2008;26 (5 Suppl. 51):120-4.
1502. Swain S, Sarmanova A, Coupland C, et al. Comorbidities in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis ofobservational studies. Arthritis Care Res (Hoboken). 2020;72:991-1000.
1503. Litwic A, Edwards MH, Dennison EM, Cooper C. Epidemiology and burden of osteoarthritis. Br Med Bull. 2013;105:185-99.
1504. Hunter DJ, March L, Chew M. Osteoarthritis in 2020 and beyond: a Lancet Commission. The Lancet. 2020;396(10264):1711-2. doi:10.1016/s0140-6736(20)32230-3.
1505. Toivanen AT, Heliövaara M, Impivaara O, et al. Obesity, physically demanding work and traumatic knee injury are major risk factors for knee osteoarthritis — a population-based study with a follow-up of 22 years. Rheumatology (Oxford). 2010;49(2):308-14. doi:10.1093/rheumatology/kep388.
1506. Reyes C, Leyland KM, Peat G, et al. Association Between Overweight and Obesity and Risk of Clinically Diagnosed Knee, Hip, and Hand Osteoarthritis: A Population-Based Cohort Study. Arthritis Rheumatol. 2016;68(8):1869-75. doi:10.1002/art.39707.
1507. Strebkova EA, Solovyova IV, Sharapova EP, et al. Evaluation of the effect of drug therapy for obesity on the clinical manifestations of osteoarthritis of the knee joints in overweight women. Scientific and practical rheumatology. 2015;53(4):391-6. (In Russ.) Стребкова Е.А., Соловьева И.В., Шарапова Е.П. и др. Оценка влияния медикаментозной терапии ожирения на клинические проявления остеоартроза коленных суставов у женщин с избыточной массой тела. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):391-6.
1508. Tanamas SK. Association of weight gain with incident knee pain, stiffness, and functional difficulties: a longitudinal study. Arthritis care and research. 2013;65(1):34-43.
1509. Courties A, Berenbaum F, Sellam J. The Phenotypic Approach to Osteoarthritis: A Look at Metabolic Syndrome-Associated Osteoarthritis. Joint Bone Spine. 2019;86(6):725-30. doi:10.1016/j.jbspin.2018.12.005.
1510. Azamar-Llamas D, Hernández-Molina G, Ramos-Ávalos B, Furuzawa-Carballeda J. Adipokine Contribution to the Pathogenesis of Osteoarthritis. Mediators Inflamm. 2017; 2017:5468023. doi:10.1155/2017/5468023.
1511. Ku JH, Lee CK, Joo BS, et al. Correlation of synovial fluid leptin concentrations with the severity of osteoarthritis. Clinical Rheumatology. 2009;28(12):1431-5.
1512. Karvonen-Gutierrez CA, Harlow SD, Mancuso P, et al. Association of leptin levels with radiographic knee osteoarthritis among a cohort of midlife women. Arthritis Care and Research. 2013;65(6):936-44.
1513. van Caam A, Thijssen E, van der Kraan PM. Obesity and osteoarthritis, more than just wear and tear: pivotal roles for inflamed adipose tissue and dyslipidaemia in obesity-induced osteoarthritis. Rheumatology. 2014;54(4):588-600.
1514. Runhaar J, van Middelkoop M, Reijman M, et al. Malalignment: a possible target for prevention of incident knee osteoarthritis in overweight and obese women. Rheumatology. 2014;53(9): 1618-24.
1515. Stenholm S, Alley D, Bandinelli S, et al. The effect of obesity combined with low muscle strength on decline in mobility in older persons: results from the InCHIANTI study. Int J Obes (Lond). 2009;33(6):635-44.
1516. Marshall DA, Liu X, Barnabe C, et al. Existing comorbidities in people with osteoarthritis: a retrospective analysis of a population-based cohort in Alberta, Canada. BMJ Open. 2019;9(11):e033334. doi:10.1136/bmjopen-2019-033334.
1517. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al. Accumulation Of Metabolic Risk Factors Such As Overweight, Hypertension, Dyslipidaemia, And Impaired Glucose Tolerance Raises The Risk Of Occurrence And Progression Of Knee Osteoarthritis: A 3-Year Follow-Up Of The Road Study. Osteoarthritis Cartilage. 2012;20(11):1217-26. doi:10.1016/j.joca.2012.06.006.
1518. Ding X, Zeng C, Wei J, et al. The associations of serum uric acid level and hyperuricemia with knee osteoarthritis. Rheumatol Int. 2016;36(4):567-73.
1519. Hart DJ, Doyle DV, Spector TD. Association between metabolic factors and knee osteoarthritis in women: the Chingford Study. J Rheumatol. 1995;22(6):1118-23.
1520. Dellisola A, Allan R, Smith S, et al. Identification Of Clinical Phenotypes In Knee Osteoarthritis: A Systematic Review Of The Literature. Bmc Musculoskelet Disord. 2016;17(1):425.
1521. Strebkova EA, Alekseeva LI. Osteoarthritis and metabolic syndrome. Pharmateca. 2015;(17):15-19. (In Russ.) Стребкова Е.А., Алексеева Л.И. Остеоартроз и метаболический синдром. Фарматека. 2015;(17):15-19.
1522. Altman R, Alarcón G, Appelrouth D, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. Arthritis Rheum. 1991;34(5):505-14. doi:10.1002/art.1780340502.
1523. Drapkina OM, Samorodskaya IV, Starinskaya MA, et al. Obesity: assessment and tactics of patient management. Moscow: FSBI "NMIC TPM" Ministry of Health of the Russian Federation; LLC "Silicea-Polygraph". 2021. p. 174. (In Russ.) Драпкина О.М., Самородская И.В., Старинская М.А. и др. Ожирение: оценка и тактика ведения пациентов. М.: ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России; ООО "Силицея-Полиграф". 2021. с. 174.
1524. Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, et al.; MOVES Investigation Group. Combined chondroitin sulfate and

glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. Ann Rheum Dis. 2016;75(1):37-44. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206792.

1525. Pelletier J, Raynauld J, Paiement P, et al. In an International, Multicentre, Double-blind, Randomised Study in Knee Osteoarthritis Patients, Diacerein Was Found as Effective as Celecoxib in Reducing Pain and Disease Symptoms [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2019;71 (suppl 10). ACR 2019.
1526. Yang W, Sun C, He SQ, et al. The Efficacy and Safety of Disease-Modifying Osteoarthritis Drugs for Knee and Hip Osteoarthritis — a Systematic Review and Network Meta-Analysis. J Gen Intern Med. 2021;36(7):2085-93.
1527. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration; Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. Lancet. 2013;382(9894):769-79. doi:10.1016/S0140-6736(13)60900-9.
1528. Mazzucchelli R, Rodríguez-Martín S, García-Vadillo A, et al. Risk of acute myocardial infarction among new users of chondroitin sulfate: A nested case-control study. PLoS One. 2021;16(7):e0253932.
1529. Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Clinical recommendations Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Scientific and practical rheumatology. 2018;56:1-29. (In Russ.) Каратеев А. Е., Насонов Е. Л., Ивашкин В. Т. и др. Клинические рекомендации Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Научно-практическая ревматология. 2018;56:1-29.
1530. Galushko EA, Bolshakova TV, Vinogradova IB, et al. The structure of rheumatic diseases among the adult population of Russia according to epidemiological research (preliminary results). Scientific and practical rheumatology. 2009;1:11-7. (In Russ.) Галушко Е. А., Большакова Т. В., Виноградова И. Б. и др. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты). Научно-практическая ревматология. 2009;1:11-7.
1531. Van Dijk GM, Veenhof C, Schellevis F, et al. Comorbidity limitations in activities and pain in patients with osteoarthritis of the hip and knee. BMC Musculoskeletal disorders. 2008;9:95-103.
1532. Alekseeva LI, Zaitseva EM. The role of the subchondral bone in osteoarthritis. Scientific and practical rheumatology. 2009; 47(4):41-8. (In Russ.) Алексеева Л. И., Зайцева Е. М. Роль субхондральной кости при остеоартрозе. Научно-практическая ревматология. 2009; 47(4):41-8.
1533. Lajeunesse D. The role of bone in treatment of osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2004;12 Suppl A:S34-8.
1534. Ding C, Cicuttini F, Boon C, et al. Knee and hip radiographic osteoarthritis predict total hip bone loss in older adults: a prospective study. J Bone Miner Res. 2010;25(4):858-65. doi:10.1359/jbmr.091012.
1535. Bettica P, Cline G, Hart DJ, et al. Evidence for increased bone resoption in patients with progressive knee osteoarthritis. Arthritis Rheum. 2002;46(12):3178-84.
1536. Khosla S. Minireview: the OPG/RANKL/RANK system. Endocrinology. 2001;142:5050-5.
1537. Ding M, Odgaard A, Hvid I. Changes in the three-dimensional microstructure of human tibial cancellous bone in early osteoarthritis. J Bone Joint Surg Br. 2003;85:906-12.
1538. Carbone LD, Nevitt MC, Wildy K. The relationship of antiresorptive drug use to structural findings and symptoms of knee osteoarthritis. Arthritis Rheum. 2004;50(11):3516-25.
1539. Hayami T, Pickarski M, Wesolowski GA, et al. The role of subchondral bone remodeling in osteoarthritis: reduction of cartilage degeneration and prevention of asteophyte formation by alendronate in the rat anterior cruciate ligament transection model. Arthritis Rheum. 2004;50(4):1193-206.
1540. Rizzoli R, Larochc M, Kreig MA, et al. Strontium ranelate and alendronate have differing effects on distal tibia bone microstructure in women with osteoporosis Rheumatology Int. 2010;30:1341-8.
1541. Salis Z, Sainsbury A, Keen H, et al. Weight loss is associated with reduced risk of knee and hip replacement: A survival analysis using Osteoarthritis Initiative data. Int J Obes (Lond). 2022;46(4):874-84.
1542. Peron EP, Gray SL, Hanlon JT. Medication use and functional status decline in older adults: a narrative review. Am J Geriatr Pharmacother. 2011;9(6):378-91. doi:10.1016/j.amjopharm.2011.10.002.
1543. Low LF, Yap M, Brodaty H. A systematic review of different models of home and community care services for older persons. BMC Health Serv Res. 2011;11(1):93. doi:10.1186/1472-6963-11-93.
1544. Kirkwood TB. A systematic look at an old problem. Nature. 2008;451(7179):644-7. doi:10.1038/451644a.
1545. Steves CJ, Spector TD, Jackson SH. Ageing, genes, environment and epigenetics: what twin studies tell us now, and in the future. Age Ageing. 2012;41(5):581-6. doi:10.1093/ageing/afs097.
1546. Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. J Am Geriatr Soc. 2012;60(8):1487-92.
1547. Fong TG, Tulebaev SR, Inouye SK. Delirium in elderly adults: diagnosis, prevention and treatment. Nat Rev Neurol. 2009; 5(4):210-20.
1548. Marengoni A, Angleman S, Melis R, et al. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. Ageing Res Rev. 2011;10(4):430-9. doi:10.1016/j.arr.2011.03.003.
1549. Valderas JM, Starfield B, Sibbald B, et al. Defining comorbidity: implications for understanding health and health services. Ann Fam Med. 2009;7(4):35763. doi:10.1370/afm.983.
1550. Caughey GE, Vitry AI, Gilbert AL, Roughead EE. Prevalence of comorbidity of chronic diseases in Australia. BMC Public Health. 2008;8:221. doi:10.1186/1471-2458-8-221.
1551. Singh M, Stewart R, White H. Importance of frailty in patients with cardiovascular disease. European Heart Journal. 2014;35(26):1726-31. doi:10.1093/eurheartj/ehu197.
1552. Australian Institute of Health and Welfare (AIHW): Chronic diseases and associated risk factors in Australia. 2006. Canberra, ACT; 2006. p. 96. ISBN: 978 1 74024 619 4.
1553. Olshansky SJ, Goldman DP, Zheng Y, Rowe JW. Aging in America in the twenty-first century: demographic forecasts from the MacArthur Foundation Research Network on an aging society. The Milbank Quarterly. 2009;87(4):842-62.
1554. Qato DM, Alexander GC, Conti RM, et al. Use of prescription and over-the-counter medications and dietary supplements among older adults in the United States. JAMA. 2008;300(24):2867-78.
1555. Held FP, Blyth F, Gnjidic D, et al. Association Rules Analysis of Comorbidity and Multimorbidity: The Concord Health and Aging in Men Project. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2016;71(5):625-31. doi:10.1093/gerona/glv181.
1556. Vetrano DL, Foebel AD, Marengoni A, et al. Chronic diseases and geriatric syndromes: The different weight of comorbidity. Eur J Intern Med. 2016;27:62-7.

1557. Franck L, Molyneux N, Parkinson L. Systematic review of interventions addressing social isolation and depression in aged care clients. Qual Life Res. 2016;25(6):1395-407. doi:10.1007/s11136-015-1197-y.
1558. Molinari E, Spatola C, Pietrabissa G, et al. The Role of Psychogeriatrics in Healthy Living and Active Ageing. Stud Health Technol Inform. 2014;203:122-33.
1559. Jonsson R, Sixt E, Landahl S, Rosenhall U. Prevalence of dizziness and vertigo in an urban elderly population. J Vestib Russ. 2004;14(1):47-52.
1560. Barin K., Dodson E. Dizziness in the elderly. Otolaringoe Clin North Am. 2011;44(2):437-54. doi:10.1016/j.otc.2011.01.013.
1561. Zamergrad MV. Imbalances in the elderly. Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2012;4(1):101-5. (In Russ.) Замерград М. В. Нарушения равновесия у пожилых. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;4(1):101-5. doi:10.14412/2074-2711-2012-371.
1562. Wright JM, Beaudart C, Zaaria M, et al. Health Outcomes of Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2017;12(1):e0169548. doi:10.1371/journal.pone.0169548
1563. von Haehling S, Morley JE, Anker SD. An overview of sarcopenia: facts and numbers on prevalence and clinical impact. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2010;1(2):129-33. doi:10.1007/s13539-010-0014-2.
1564. Chen L, Woo J, Assantachai P, et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. J Am Med Dir Assoc. 2020;21(3):300-7.e2. doi:10.1016/j.jamda.2019.12.012.
1565. Shachar SS, Williams GR, Muss HB, Nishijima TF. Prognostic value of sarcopenia in adults with solid tumours: A meta-analysis and systematic review. Eur J Cancer. 2016;57:58-67. doi: 10.1016/j.ejca.2015.12.030.
1566. Collamati A, Marzetti E, Calvani R, et al Sarcopenia in heart failure: mechanisms and therapeutic strategies. J GeriatrCardiol. 2016;13(7):615-24. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2016.07.004.
1567. Hirai K, Ookawara S, Morishita Y. Sarcopenia and Physical Inactivity in Patients With Chronic Kidney Disease. Nephrourol Mon. 2016;26;8(3):e37443. doi:10.5812/numonthly.37443.
1568. Nichols S, O'Doherty A, Taylor C, et al. Low skeletal muscle mass is associated with low aerobic capacity and increased mortality risk in patients with coronary heart disease — a CARE CR study. Clin Physiol Funct Imaging. 2019;39(1):93-102. doi:10.1111/cpf.12539.
1569. Zamboni M, Mazzali G, Fantin F, et al. Sarcopenic obesity: a new category of obesity in the elderly. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2008;18(5):388-95. doi:10.1016/j.numecd.2007.10.002.
1570. Gasanov MZ. molecular aspects of sarcopenia pathogenesis in chronoc kidney disease: integrated role of mTOR. Nephrology (Saint-Petersburg). 2018;22(5):9-16. (In Russ.) Гасанов М. З. Молекулярные аспекты патогенеза саркопении при хронической болезни почек: интегративная роль mTOR. Нефрология. 2018;22(5):9-16. doi:10.24884/1561-6274-2018-22-5-9-16.
1571. Gasanov MZ. Sarcopenia in patients with chronic kidney disease: prevalence, pathogenesis and clinical significance. Nephrology (Saint-Petersburg). 2021;25(1):47-58. (In Russ.) Гасанов М. З. Саркопения у пациентов с хронической болезнью почек: распространенность, особенности патогенеза и клиническое значение. Нефрология. 2021;25(1):47-58. doi:10.36485/1561-6274-2021-25-1-47-58.
1572. Scott D, de Courten B, Ebeling P. Sarcopenia: a potential cause and consequence of type 2 diabetes in Australia's ageing population? Med J Aust. 2016;205(7):329-33. doi:10.5694/mja16.00446.
1573. Zhang Y, Hao Q, Ge M., Dong B. Association of sarcopenia and fractures in community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Osteoporos Int. 2018;29(6):1253- 62. doi:10.1007/s00198-018-4429-5.
1574. Dos Santos L, Cyrino E, Antunes M, et al. Sarcopenia and physical independence in older adults: the independent and synergic role of muscle mass and muscle function. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2017;8(2):245-50. doi:10.1002/jcsm.12160.
1575. Hayashi T, Umegaki H, Makino T, et al. Association between sarcopenia and depressive mood in urban-dwelling older adults: A cross-sectional study. Geriatr Gerontol Int. 2019;19(6):508-12. doi:10.1111/ggi.13650.
1576. Tsekoura M, Kastrinis A, Katsoulaki M, et al. Sarcopenia and Its Impact on Quality of Life. Adv Exp Med Biol. 2017;987:213-8. doi:10.1007/978-3- 319-57379-3_19.
1577. Mokrysheva NG, Krupinova JA, Volodicheva VL, et al. A view at sarcopenia by endocrinologist. Osteoporosis and Bone Diseases. 2019;22(4):19-26. (In Russ.) Мокрышева Н. Г., Крупинова Ю. А., Володичева В. Л., Мирная С. С., Мельниченко Г. А. и др. Саркопения глазами эндокринолога. Остеопороз и остеопатии. 2019;22(4):19-26. doi:10.14341/osteo12465.
1578. Grigorieva II, Raskina TA, Letaeva MV, et al. Sarcopenia: pathogenesis and diagnosis. Fundamental and Clinical Medicine. 2019;4(4):105-16. (In Russ.) Григорьева И. И., Раскина Т. А., Летаева М.В и др. Саркопения: особенности патогенеза и диагностики. Фундаментальная и клиническая медицина. 2019;4(4):105-16. doi:10.23946/2500-0764-2019-4-4-105-116.
1579. Rodríguez-Mañas L, Féart C, Mann G, et al. Searching for an Operational Definition of Frailty: A Delphi Method Based Consensus Statement. The Frailty Operative Definition-Consensus Conference Project. The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences. 2013;68(1):62-7. doi:10.1093/gerona/gls119.
1580. Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runihina NK, et al. Comprehensive geriatric assessment in elderly and senile patients with cardiovascular diseases. Expert opinion of the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians. Kardiologiia. 2021;61(5):71-8. (In Russ.) Ткачева О. Н., Котовская Ю. В., Рунихина Н. К. и др. Комплексная гериатрическая оценка у пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Экспертное мнение Российской Ассоциации геронтологов и гериатров. Кардиология. 2021;61(5):71-8. doi:10.18087/cardio.2021.5.n1349.
1581. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al.; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001;56(3):M146-56. doi:10.1093/gerona/56.3.m146.
1582. Mitnitski AB, Mogilner AJ, Rockwood K. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging. Scientific World J. 2001;1:323-36.
1583. Vermeiren S, Vella-Azzopardi R, Beckwée D, et al.; Gerontopole Brussels Study group. Frailty and the Prediction of Negative Health Outcomes: A Meta-Analysis. J Am Med Dir Assoc. 2016;17(12):1163.e1-1163.e17. doi:10.1016/j.jamda.2016.09.010.
1584. Weiss OC. Frailty and Chronic Diseases in Older Adults. Clin. Geriatr. Med. 2011;27:39-52.
1585. Clegg A, Young J, Iliffe S, et al. Frailty in elderly people. Lancet. 2013;381(9868):752-62. doi:10.1016/S0140-6736(12)62167-9. Erratum in: Lancet. 2013;382(9901):1328.
1586. Kojima G. Prevalence of frailty in nursing homes: A systematic review and metaanalysis. J. Am. Med. Dir. Assoc. 2015;16:940-5.

1587. Tkacheva ON, Ostapenko VS. The prevalence of geriatric syndroms among patient in Moscow outpatient setting. European Geriatric Medicine. 2016;7(1):114.
1588. Saprina TV, Fayzulina NM. Type 2 diabetes mellitus in the elderly — resolved and unresolved issues. Diabetes mellitus. 2016;19(4):322-30. (In Russ.) Саприна Т. В., Файзулина Н. М. Сахарный диабет 2 типа у лиц пожилого возраста — решенные и нерешенные вопросы. Сахарный диабет. 2016;19(4):322-30.
1589. Khmelnitsky AV, Sedova EV, Belousova ON, et al. The effect of senile asthenia syndrome on outcomes, depending on the chosen treatment tactics in patients with acute coronary syndrome. Modern problems of science and education. 2017;(3):4-5. (In Russ.) Хмельницкий А. В., Седова Е. В., Белоусова О. Н. и др. Влияние синдрома старческой астении на исходы в зависимости от выбранной тактики лечения у пациентов с острым коронарным синдромом. Современные проблемы науки и образования. 2017;(3):4-5.
1590. Tkacheva ON, Runikhina NK, Ostapenko VS, et al. Validation of the questionnaire for screening of senile asthenia syndrome in outpatient practice. The successes of gerontology. 2017;30(2):236-42. (In Russ.) Ткачева О. Н., Рунихина Н. К., Остапенко В. С. и др. Валидация опросника для скрининга синдрома старческой астении в амбулаторной практике. Успехи геронтологии. 2017;30(2):236-42.
1591. Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runikhina NK, et al. Clinical guidelines on frailty. Russian Journal of Geriatric Medicine. 2020;(1):11-46. (In Russ.) Ткачева О. Н., Котовская Ю. В., Рунихина Н. К. и др. Клинические рекомендации "Старческая астения". Российский журнал гериатрической медицины. 2020;1:11-46. doi:10.37586/2686-8636-1-2020-11-46.
1592. Shrauner W, Lord EM, Nguyen XT, et al. Frailty and cardiovascular mortality in more than 3 million US Veterans. Eur Heart J. 2022;43(8):818-26. doi:10.1093/eurheartj/ehab850.
1593. Maddox TM, Januzzi JL, Allen LA, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure with Reduced Ejection Fraction A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. Journal of the American College of Cardiology. 2021;77(6):772-810. doi:10.1016/j. jacc.2020.11.022.
1594. Mitnitski A, Howlett SE, Rockwood K. Heterogeneity of Human Aging and Its Assessment. The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences. 2016;72(7):877-84. doi:10.1093/gerona/glw089.
1595. Foebel AD, Hirdes JP, Heckman GA, et al. A profile of older community-dwelling home care clients with heart failure in Ontario. Chronic Diseases in Canada. 2011;31(2):49-57.
1596. Dodson JA, Truong T-TN, Towle VR, et al. Cognitive Impairment in Older Adults with Heart Failure: Prevalence, Documentation, and Impact on Outcomes. The American Journal of Medicine. 2013;126(2):120-6. doi:10.1016/j.amjmed.2012.05.029.
1597. Perry LP. To All Doctors: What You Can Do to Help as a Bunch of Older People Are About to Get Sick and Die. J Am Geriatr Soc. 2020; 68(5):944-6. doi:10.1111/jgs.16482.
1598. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing. 2019;48(1):16-31. doi:10.1093/ageing/afy169.
1599. Braun T, Gruneberg C, Thiel C. German translation, cross-cultural adaptation and diagnostic test accuracy of three frailty screening tools: PRISMA-7, FRAIL scale and Groningen Frailty Indicator. Z Gerontol Geriatr. 2018;51(3):282-92. doi:10.1007/s00391-017-1295-2.
1600. Sourial N, Bergman H, Karunananthan S, et al. Implementing Frailty Into Clinical Practice: A Cautionary Tale. The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences. 2013;68(12):1505-11. doi:10.1093/gerona/glt053.
1601. Tkacheva ON, Runikhina NK, Babenko IV, et al. Modern geriatrics for primary care physicians: A methodological guide. 2nd edition. Moscow: Prometheus, 2021. 174 p. (In Russ.) Ткачева О. Н., Рунихина Н. К., Бабенко И. В. и др. Современная гериатрия для врачей первичного звена здравоохранения: Методическое пособие. 2-е издание. М.: Прометей, 2021. 174 с.
1602. Ushkalova EA, Tkacheva ON, Runikhina NK, et al. Features of pharmacotherapy in the elderly patients. Introduction to the problem. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2016;12(1):94-100. (In Russ.) Ушкалова Е. А., Ткачева О. Н., Рунихина Н. К. и др. Особенности фармакотерапии у пожилых пациентов. Введение в проблему. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(1):94-100. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-1-94-100.
1603. Charlesworth CJ, Smit E, Lee DS, et al. Polypharmacy Among Adults Aged 65 Years and Older in the United States: 1988-2010. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2015;70(8):989-95.
1604. Cusack BJ. Pharmacokinetics in older persons. Am J Geriatr Pharmacother. 2004;2(4):274-302.
1605. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. Expert Opin Drug Saf. 2014;13(1):57-65. doi:10.1517/14740338.2013.827660.
1606. Belovol AN, Knyazkova II. Clinical pharmacology in geriatrics. Medix Anti-aging. 2012;1(25):50-5. (In Russ.) Беловол А. Н., Князькова И. И. Клиническая фармакология в гериатрии. Medix Anti-aging. 2012;1(25):50-5.
1607. Wong DF, Pearlson GD, Tune LE, et al. Quantification of neuroreceptors in the living human brain: IV. Effect of aging and elevations of D2-like receptors in schizophrenia and bipolar illness. J Cereb Blood Flow Metab. 1997;17(3):331-42.
1608. Mattappalil A, Mergenhagen KA. Neurotoxicity with antimicrobials in the elderly: a review. Clin Ther. 2014;36(11):1489-511.
1609. Topinková E, Baeyens JP, Michel JP, Lang PO. Evidence-based strategies for the optimization of pharmacotherapy in older people. Drugs Aging. 2012;29(6):477-94.
1610. Cherubini A, Oristrell J, Pla X, et al. The persistent exclusion of older subjects from ongoing clinical trials in heart failure. Arch Intern Med. 2011;171(6):550-6.
1611. Tjia J, Velten SJ, Parsons C, et al. Studies to reduce unnecessary medication use in frail older adults: a systematic review. Drugs Aging. 2013;30:285-307.
1612. Rossi MI, Young A, Maher R, et al. Polypharmacy and health beliefs in older outpatients. Am J Geriatr Pharmacother. 2007;5:317-23.
1613. Nobili A, Licata G, Salerno F, et al. Polypharmacy, length of hospital stay and inpatient mortality among elderly patients in internal medicine wards. The REPOSI study. Eur J Clin Pharmacol. 2011;67:507- 19.
1614. Bronskill S, Sudeep S, Gill MD, et al. Exploring variation in rates of polypharmacy across long term care homes. JAMDA. 2012:309, e15-e21.
1615. Beijer HJ, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. Pharm World Sci. 2002;24(2):46-54.
1616. Lattanzio F, Landi F, Bustacchini S, et al. Geriatric conditions and the risk of adverse drug reactions in older adults: a review. Drug Saf. 2012;35 Suppl 1:55-61.

1617. Haynes RB, McDonald H, Garg AX, Montague P. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(2):CD000011.
1618. Bloom BS. Daily regimen and compliance with treatment. BMJ. 2001;323(7314):647.
1619. Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, et al. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. JAMA. 2002;288(4): 455-61.
1620. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. Clin Ther. 2001;23(8):1296-310.
1621. Bridle C, Spanjers K, Patel S, et al. Effect of exercise on depression severity in older people: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Br J Psychiatry. 2012;201:180-5.
1622. Dickens AP, Richards SH, Greaves CJ, et al. Interventions targeting social isolation in older people: a systematic review. BMC Public Health. 2011;11:647.
1623. Cruwys T, Dingle GA, Haslam C, et al. Social group memberships protect against future depression, alleviate depression symptoms and prevent depression relapse. Soc Sci Med. 2013;98:179-86.
1624. Forsman AK, Schierenbeck I, Wahlbeck K. Psychosocial interventions for the prevention of depression in older adults: systematic review and meta-analysis. J Aging Health. 2011;23:387-416.
1625. Alamo C, Lopez-Munoz F, Garcia-Garcia P, Garsia-Ramos S. Risk-benefit analysis of antidepressant drug treatment in the elderly. Psychogeriatrics. 2014;14(4):261-8.
1626. Sultana J, Spina EG. Antidepressant use in the elderly: the role of pharmacodynamics and pharmacokinetics in drug safety. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2015;11(6):883-92.
1627. MacQueen GM, Frey BN, Ismail Z, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder. Canadian journal of psychiatry. 2016;61(9):588-603.
1628. Kosintseva OV, Yavorskaya SA, Fateeva TG. Treatment of vestibular vertigo in a polymorbid patient. Neurology, neuropsychiatry and psychosomatics. 2018;10(1): 96-101. (In Russ.) Косивцева О. В., Яворская С. А., Фатеева Т. Г. Лечение вестибулярного головокружения у полиморбидного пациента. Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика. 2018;10(1): 96-101.
1629. Kunelskaya NL, Guseva AL, Baibakova EV, et al. Dizziness in old age: features of the course and possibilities of rehabilitation. Consilium Medicum. 2017; 19(2.1): 94-7. (In Russ.) Кунильская Н. Л., Гусева А. Л., Байбакова Е. В. и др. Головокружение в пожилом возрасте: особенности течения и возможности реабилитации. Consilium Medicum. 2017; 19(2.1): 94-7.
1630. Furman JM, Hain TC. "Do try this at home": self-treatment of BPPV. Neurology. 2004;63(1):8-9. doi:10.1212/01.wnl.0000133548.86475.fa.
1631. Brandt T, Dieterich M. Vertigo and dizziness: common complains. London: Springer. 2004; 503 p. doi:10.1007/978-0-85729-591-0. ISBN: 978-1-4471-5925-4.
1632. Teggi R, Giordano L, Bondi S, et al. Residual dizziness after successful repositioning maneuvers for idiopathic bening paroxysmal positional vert: go in the elderly. Eur arch Otorhinolaryndol. 2011;268(4):507-11.
1633. Lowsky DJ, Olshansky SJ, Bhattacharya J, Goldman DP. Heterogeneity in healthy aging. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2014; 69(6):640-9. doi:10.1093/gerona/glt162.
1634. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney inter., Suppl. 2012; 2:1-138.
1635. Chawla L, Bellomo R, Bihorac A, et al. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. Nature Reviews Nephrology. 2017;13(4):241-57. doi:10.1038/nrneph.2017.2.
1636. Piccinni P, Cruz DN, Gramaticopolo S, et al.; NEFROINT investigators. Prospective multicenter study on epidemiology of acute kidney injury inthe ICU: a critical care nephrology Italian collaborative effort (NEFROINT). Minerva Anestesiol. 2011;77:1072-83.
1637. Hsu CY, McCulloch CE, Fan D, et al. Community-based incidence of acute renal failure. Kidney Int. 2007;72:208-12.
1638. Lewington AJP, Cerda J, Mehta RL. Raising awareness of Acute Kidney Injury: A global perspective of a silent killer. Kidney Int. 2013;84(3):457-67.
1639. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. Intensive Care Med. 2015;41(8):1411-23. doi:10.1007/s00134-015-3934-7.
1640. Tao Li PK, Burdmann EA, Mehta RL. Acute kidney injury: global health alert. Int. J. Organ Transplant. Med. 2013;4:1-8.
1641. Zeng X, McMahon GM, Bates DW, Waikar SS. Incidence, outcomes, and comparisons across definitions of AKI in hospitalized individuals. Clin J Am Soc Nephrol. 2014;9(1):12-20.
1642. Case J, Khan S, Khalid R, Khan A. Epidemiology of acute kidney injury in the intensive care unit. Crit Care Res Pract. 2013;2013:479730.
1643. Sawhney S, Bell S, Black C, et al. Harmonization of epidemiology of acute kidney injury and acute kidney disease produces comparable findings across four geographic populations. Kidney Int. 2022;101(6):1271-81. doi:10.1016/j.kint.2022.02.033.
1644. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Lancet 2020;395:709-33. doi:10.1016/S0140-6736(20)30045-3.
1645. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease — A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS ONE. 2016;11(7):e0158765. doi:10.1371/journal.pone.0158765.
1646. Smirnov AB, Kayukov IG, Yesayan AM, etc. A preventive approach in modern nephrology. Nephrology. 2004;8(3):7-14. (In Russ.) Смирнов А.В., Каюков И.Г., Есаян А.М. и др. Превентивный подход в современной нефрологии. Нефрология. 2004;8(3):7-14. doi:10.24884/1561-6274-2004-8-3-7-14.
1647. Smirnov AB, Dobronravov VA, Kayukov IG, et al. Epidemiology and socio-economic aspects of chronic kidney disease. Nephrology. 2006;10(1):7-13. (In Russ.) Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. и др. Эпидемиология и социально-экономические аспекты хронической болезни почек. Нефрология. 2006;10(1):7-13.
1648. Oshchepkova EV, Dolgusheva YuA, Zhernakova YuV, et al. The prevalence of renal dysfunction in arterial hypertension (according to epid. research ESSAYS-RF). Systemic hypertension. 2015;12(3):19-624. (In Russ.) Ощепкова Е. В., Долгушева Ю. А., Жернакова Ю. В. и др. Распространенность нарушения функции почек при артериальной гипертонии (по данным эпид. исследования ЭССЕ-РФ). Системные гипертензии. 2015;12(3):19-624.
1649. Kobalava JD, Villevalde SV, Borovkova NYu, et al. on behalf of the CHRONOGRAPH program researchers. The prevalence of markers of chronic kidney disease in patients with arterial

hypertension: the results of an epidemiological study CHRONOGRAPH. Kardiologiia. 2017;57(10):39-44. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Виллевальде С. В., Боровкова Н. Ю. и др. от имени исследователей программы ХРОНОГРАФ. Распространенность маркеров хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертонией: результаты эпидемиологического исследования ХРОНОГРАФ. Кардиология. 2017;57(10):39-44.

1650. Shamkhalova MSh., Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Epidemiology of chronic kidney disease in the Russian Federation according to the Federal Register of Adult Patients with Diabetes Mellitus (2013-2016). Diabetes mellitus. 2018;21(3):160-9. (In Russ.) Шамхалова М. Ш., Викулова О. К., Железнякова А. В. и др. Эпидемиология хронической болезни почек в Российской Федерации по данным Федерального регистра взрослых пациентов с сахарным диабетом (2013-2016 гг.). Сахарный диабет. 2018;21(3):160-9. doi:10.14341/DM9687.
1651. Andrusev AM, Tomilina NA, Peregudova NG, Shinkarev MB. Substitution therapy of terminal chronic renal failure in the Russian Federation 2014-2018 A report on the data of the All-Russian register of renal replacement therapy of the Russian Dialysis Society. Nephrology and dialysis. 2020;22(S1):1-71. (In Russ.) Андрусев А. М., Томилина Н. А., Перегудова Н. Г., Шинкарев М. Б. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в российской федерации 2014-2018 гг. Отчет по данным общероссийского регистра заместительной почечной терапии российского диализного общества. Нефрология и диализ. 2020;22(S1):1-71.
1652. Wu VC, Wu PC, Wu CH, et al. The impact of acute kidney injury on the long-term risk of stroke. J Am Heart Assoc. 2014;3(4). doi:10.1161/JAHA.114.000933.
1653. Hansen MK, Gammelager H, Mikkelsen MM, et al. Post-operative acute kidney injury and five-year risk of death, myocardial infarction, and stroke among elective cardiac surgical patients: a cohort study. Crit Care. 2013;17(6):R292.
1654. Wu VC, Wu CH, Huang TM, et al. Long-term risk of coronary events after AKI. J Am Soc Nephrol. 2014;25(3):595-605.
1655. Lai TS, Wang CY, Pan SC, et al. Risk of developing severe sepsis after acute kidney injury: a population-based cohort study. Crit Care. 2013;17(5):R231.
1656. Wang WJ, Chao CT, Huang YC, et al. The impact of acute kidney injury with temporary dialysis on the risk of fracture. J Bone Miner Res. 2014;29(3):676-84.
1657. Chao CT, Wang CY, Lai CF, et al. Dialysis requiring acute kidney injury increases risk of long-term malignancy: a population-based study. J Cancer Res Clin Oncol. 2014;140(4):613-21.
1658. Wu PC, Wu CJ, Lin CJ, Wu VC, National Taiwan University Study Group on Acute Renal Failure G. Long-term risk of upper gastrointestinal hemorrhage after advanced AKI. Clin J Am Soc Nephrol. 2015;10(3):353-62.
1659. Lafrance JP, Miller DR. Acute kidney injury associates with increased long-term mortality. J Am Soc Nephrol. 2010;21(2):345-52. doi:10.1681/ASN.2009060636.
1660. Stads S, Fortrie G, van Bommel J, et al. Impaired kidney function at hospital discharge and long-term renal and overall survival in patients who received CRRT. Clin J Am Soc Nephrol. 2013;8(8):1284-91.
1661. Sawhney S, Mitchell M, Marks A, et al. Long-term prognosis after acute kidney injury (AKI): what is the role of baseline kidney function and recovery? A systematic review. BMJ Open. 2015;5(1): e006497.
1662. Ponte B, Felipe C, Muriel A, et al. Long-term functional evolution after an acute kidney injury: a 10-year study. Nephrol Dial Transplant. 2008;23(12):3859-66.
1663. Pereira MB, Zanetta DM, Abdulkader RC. The real importance of pre-existing comorbidities on long-term mortality after acute kidney injury. PLoS One. 2012;7(10):e47746.
1664. Coca SG, King JT Jr, Rosenthal RA, et al. The duration of postoperative acute kidney injury is an additional parameter predicting long-term survival in diabetic veterans. Kidney Int. 2010;78(9):926-33.
1665. Bucaloiu ID, Kirchner HL, Norfolk ER, et al. Increased risk of death and de novo chronic kidney disease following reversible acute kidney injury. Kidney Int. 2012;81(5):477-85.
1666. Han SS, Shin N, Baek SH, et al. Effects of acute kidney injury and chronic kidney disease on long-term mortality after coronary artery bypass grafting. Am Heart J. 2015;169(3):419-25.
1667. Pannu N, James M, Hemmelgarn B, Klarenbach S, Alberta Kidney Disease N. Association between AKI, recovery of renal function, and long-term outcomes after hospital discharge. Clin J Am Soc Nephrol 2013;8(2):194-202.
1668. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. Kidney Int. 2012;81(5):442-8. doi:10.1038/ki.2011.379.
1669. Lo LJ, Go AS, Chertow GM, et al. Dialysis requiring acute renal failure increases the risk of progressive chronic kidney disease. Kidney Int. 2009;76(8):893-9.
1670. Odutayo A, Wong CX, Farkouh M, et al. Acute kidney injury and long-term risk for cardiovascular events and mortality. J. Am. Soc. Nephrol. 2017;28:377-87.
1671. Tangren JS, Powe CE, Ankers E, et al. Pregnancy Outcomes after Clinical Recovery from AKI. J Am Soc Nephrol. 2017;28(5):1566-74. doi:10.1681/ASN.2016070806.
1672. Schytz PA, Blanche P, Nissen AB, et al. Acute kidney injury and risk of cardiovascular outcomes: A nationwide cohort study. Nefrologia (Engl Ed). 2021:S0211-6995(21)00140-5. English, Spanish. doi:10.1016/j.nefro.2021.06.007.
1673. Siew ED, Peterson JF, Eden SK, et al. Outpatient nephrology referral rates after acute kidney injury. J Am Soc Nephrol. 2012;23(2):305-12.
1674. Harel Z, Wald R, Bargman JM, et al. Nephrologist follow-up improves all-cause mortality of severe acute kidney injury survivors. Kidney Int. 2013;83(5):901-8.
1675. MacRae C, Mercer SW, Guthrie B, Henderson D. Comorbidity in chronic kidney disease: a large cross-sectional study of prevalence in Scottish primary care. Br J Gen Pract. 2021;71(704):e243-e249. doi:10.3399/bjgp20X714125.
1676. Lee W-C, Lee Y-T, Li L-C, et al. The Number of Comorbidities Predicts Renal Outcomes in Patients with Stage 3-5 Chronic Kidney Disease. Journal of Clinical Medicine. 2018;7(12):493. doi:10.3390/jcm7120493.
1677. Wu B, Bell K, Stanford A, et al. Understanding CKD among patients with T2DM: prevalence, temporal trends, and treatment patterns — NHANES 2007-2012. BMJ Open Diabetes Research and Care. 2016;4:e000154. doi:10.1136/bmjdrc-2015-000154.
1678. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2020;98(4S):S1-S115.
1679. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. Diabetes Care. 2014;37(10):2864-2883. doi:10.2337/dc14-1296.
1680. Dedov II, Shestakov MV. Complications of diabetes mellitus: treatment and prevention. Moscow: MIA, 2017, 743 p. (In Russ.)

Дедов ИИ, Шестакова МВ. Осложнения сахарного диабета: лечение и профилактика. Москва: МИА, 2017, 743 с.
1681. Clase CM, Garg AX, Kiberd BA. Prevalence of low glomerular filtration rate in nondiabetic Americans: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Am Soc Nephrol. 2002;(13)5:1338-49.
1682. Böhm M, Thoenes M, Danchin N, et al. Association of cardiovascular risk factors with microalbuminuria in hypertensive individuals: the i-SEARCH global study. J Hypertens. 2007;25 (11):2317-24.
1683. Segura J, Garcia-Donair J, Praga M, et al. Chronic kidney disease as a situation of high added risk in hypertensive patients J Am Soc Nephrol. 2006;17 (Suppl 2.):136-40.
1684. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med. 2004;351:1296-305.
1685. Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, et al. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. J Am Coll Cardiol. 2003;41(1): 47-55.
1686. Foley R, Murray A, Li S, et al. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. J Am Soc Nephrol. 2005;16:489-95.
1687. Middleton RJ, Foley RN, Hegarty J, et al. The unrecognized prevalence of chronic kidney disease in diabetes. Nephrol Dial Transplant. 2006;21:88-92.
1688. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. Am J Kidney Dis 2005;45 (Suppl 3):S1-153.
1689. Mielniczuk LM, Pfeffer MA, Lewis EF, et al. Estimated glomerular filtration rate, inflammation, and cardiovascular events after an acute coronary syndrome. Am Heart J. 2008; 155:725-31.
1690. Gibson CM, Dumaine RL, Gelfand EV, et al: Association of glomerular filtration rate on presentation with subsequent mortality in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: Observations in 13,307 patients in five TIMI trials. Eur Heart J. 2004;25(22):1998-2005.
1691. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. N Engl J Med. 2004;351:1285-95.
1692. Collins AJ, Vassalotti JA, Wang C, et al. Who should be targeted for CKD screening? Impact of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease. Am J Kidney Dis. 2009;53 (Suppl 3): 71-7.
1693. Herzog C. Kidney disease in cardiology. Nephrol Dial Transplant. 2008;23(8):42-46.
1694. Ronco C, McCullough P, Anker S, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. Eur Heart J. 2010;31:703-11.
1695. Adams KF, Fonarow GC, Emerman CL, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the acute decompensated heart failure national registry (ADHERE). Am Heart J. 2005;149:209-16.
1696. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF registry. J Am Coll Cardiol. 2007; 50:768-77.
1697. Wilson P, D'Agostino Rb, Parise H, et al. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. Circulation. 2005;112:3066-72.
1698. Kobalava JD, Moiseev VS. The concept of cardiorenal and metabolic ratios in modern preventive cardiology. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2008;4:4-7. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Моисеев В. С. Концепция кардиоренальных и метаболических соотношений в современной профилактической кардиологии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008;4:4-7.
1699. Mukhin NA, Balkarov IM, Moiseev VS, et al. Chronic progressive nephropathies and the lifestyle of modern man. Therapeutic Archive 2004;9:5-10. (In Russ.) Мухин Н. А., Балкаров И. М., Моисеев В. С. и др. Хронические прогрессирующие нефропатии и образ жизни современного человека. Терапевтический архив 2004;9:5-10.
1700. Kobalava JD, Kotovskaya YV, Tolkacheva VV, Milto AS. Uric acid is a key component of the cardiorenometabolic continuum. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2008;4:95-100. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Толкачева В. В., Мильто А. С. Мочевая кислота — ключевой компонент кардиометаболического континуума. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008;4:95-100.
1701. Desai RJ, Franklin JM, Spoendlin-Allen J, et al. An evaluation of longitudinal changes in serum uric acid levels and associated risk of cardio-metabolic events and renal function decline in gout. PLoS One. 2018;13(2): e0193622. doi:10.1371/journal.pone.0193622.
1702. Despres J.-P. Abdominal obesity: the most prevalent cause of the metabolic syndrome and related cardiometabolic risk. Eur Heart J. 2006;8 (suppl. B):4-12.
1703. Pommer W. Preventive Nephrology: The Role of Obesity in Different Stages of Chronic Kidney Disease. Kidney Dis. 2018;4:199-204. doi:10.1159/000490247.
1704. Navaneethan SD, Schold JD, Jolly SE, et al. Blood pressure parameters are associated with all-cause and cause-specific mortality in chronic kidney disease. Kidney Int. 2017;92(5):1272-81. doi:10.1016/j.kint.2017.04.03027.
1705. Chen SC, Hung CC, Kuo MC, et al. Association of dyslipidemia with renal outcomes in chronic kidney disease. PLoS One 2013;8(2):e55643. doi:10.1371/journal.pone.005564328.
1706. Collins AJ, Pitt B, Reaven N, et al. Association of Serum Potassium with AllCause Mortality in Patients with and without Heart Failure, Chronic Kidney Disease, and/or Diabetes. Am J Nephrol. 2017;46(3):213-21. doi:10.1159/00047980229.
1707. Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2011;305(ll):119-27. doi:10.1001/jama.2011.308 30.
1708. Malhotra R, Nguyen HA, Benavente O, et al. Association Between More Intensive vs Less Intensive Blood Pressure Lowering and Risk of Mortality in Chronic Kidney Disease Stages 3 to 5: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Intern Med 2017;177(10):1498-505. doi:10.1001/jamainternmed.2017.43770001.
1709. Ku E, Sarnak MJ, Toto R, et al. Effect of Blood Pressure Control on Long-Term Risk of End-Stage Renal Disease and Death Among Subgroups of Patients With Chronic Kidney Disease. J Am Heart Assoc. 2019;8(16):e012749. doi:10.1161/J AH A. 119.012749 0003.
1710. Wright, Jr JT, Bakris G, Greene T, et al. Effect of Blood Pressure Lowering and Antihypertensive Drug Class on Progression of Hypertensive Kidney Disease: Results From the AASK Trial. JAMA. 2002;288(19):2421-31. doi:10.1001/jama.288.19.2421.
1711. Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, et al.; REIN-2 Study Group. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised

controlled trial. Lancet. 2005;365(9463):939-46. doi:10.1016/S0140-6736(05)71082-5.
1712. de Galan BE, Perkovic V, Ninomiya T, et al. ADVANCE Collaborative Group. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. J Am SocNephrol. 2009;20:883-92.
1713. Bakris GL, Serafidis PA, Weir MR, et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of randomized controlled trial. Lancet 2010;375:1173-8.
1714. The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2010;362:1575-85.
1715. Xie X, Liu Y, Perkovic V, et al. Renin-Angiotensin System Inhibitors and Kidney and Cardiovascular Outcomes in Patients With CKD: A Bayesian Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. Am J Kidney Dis. 2016;67(5):728-41. doi:10.1053/j.ajkd.2015.10.011.
1716. Huang RS, Cheng YM, Zeng XX, et al. Renoprotective Effect of the Combination of Renin-angiotensin System Inhibitor and Calcium Channel Blocker in Patients with Hypertension and Chronic Kidney Disease. Chin Med J (Engl). 2016;129(5):562-9. doi:10.4103/0366-6999.176987.
1717. Huang Q, Li K, Li M, Xu G. Comparisons of Three Main Treatments on Renoprotective Effects in Diabetes Mellitus. Iran J Kidney Dis. 2019;13(1):36-47.
1718. Sarafidis PA, Blacklock R, Wood E, et al. Prevalence and factors associated with hyperkalemia in predialysis patients followed in a low-clearance clinic. Clin J Am Soc Nephrol. 2012;7:1234-41.
1719. Sarafidis PA, Georgianos PI, Bakris GL. Advances in treatment of hyperkalemia in chronic kidney disease. Expert Opin Pharmacother. 2015;16:2205-15.
1720. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJV, et al. Cardiorenal endpoints in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. N Engl J Med 2012;367:2204-13.
1721. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. N Engl J Med. 2013;369:1892-903.
1722. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. Hypertension. 2018;71:1269-324.
1723. Zelniker TA, Wiviott SD, Razfl, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet. 2019;393:31-9.
1724. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, CREDENCE Trial Investigators, et al. Canaglifozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med. 2019;380:2295-306.
1725. Giugliano D, De Nicola L, Maiorino MI, et al. Preventing major adverse cardiovascular events by SGLT-2 inhibition in patients with type 2 diabetes:the role of kidney. Cardiovasc Diabetol. 2020;19:35.
1726. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, et al.; SCORED Investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2021;384(2):129-39. doi:10.1056/NEJMoa2030186.
1727. Docherty KF, Jhund PS, Anand I, et al. Effect of dapaglifozin on outpatient worsening of patients with heart failure and reduced ejection fraction:a prespecified analysis of DAPA-HF. Circulation. 2020;142:1623-32.
1728. Wanner C, Tonelli M; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. Kidney Int. 2014;85(6):1303-9. doi:10.1038/ki.2014.31.
1729. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al, SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomized placebo-controlled trial. Lancet. 2011;377:2181-92.
1730. Herrington WG, Emberson J, Mihaylova B, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016;4:829-39.
1731. Barylski M, Nikfar S, Mikhailidis DP, et al., Lipid and Blood Pressure MetaAnalysis Collaboration Group. Statins decrease all-cause mortality only in CKD patients not requiring dialysis therapy–a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 21,295 participants. Pharmacol Res. 2013;72:35-44.
1732. Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR, et al., FOURIER Steering Committee and Investigators. Efficacy and Safety of Evolocumab in Chronic Kidney Disease in the FOURIER Trial. J Am Coll Cardiol 2019;73:2961-70.
1733. 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;41:111-88.
1734. Wanner C, Krane V, Marz W, et al., German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. N Engl J Med. 2005;353:238-48.
1735. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al., AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. N Engl J Med. 2009;360:1395-407.
1736. Giugliano D, Bellastella G, Longo M, et al. Relationship between improvement of glycaemic control and reduction of major cardiovascular events in 15 cardiovascular outcome trials: A meta-analysis with meta-regression. Diabetes Obes Metab. 2020;22:1397-405.
1737. Essa H, Dobson R, Wright D, Lip GYH. Hypertension management in cardio-oncology. J Hum Hypertens. 2020;34(10):673-81. doi:10.1038/s41371-020-0391-8.
1738. Morris DE, Cleary DW, Clarke SC. Secondary Bacterial Infections Associated with Influenza Pandemics. Front Microbiol. 2017;8:1041. doi:10.3389/fmicb.2017.01041.
1739. Kolbin AS, Gomon YuM, Balykina YuE, et al. Socioeconomic and global burden of COVID-19. Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice. 2021;(1):24-34. (In Russ.) Колбин А. С., Гомон Ю. М., Балыкина Ю. Е. и соавт. Социально-экономическое и глобальное бремя COVID-19. Качественная Клиническая Практика. 2021;(1):24-34. doi:10.37489/2588-0519-2021-1-24-34.
1740. 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.ij card.2011.01.035.
1741. 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.

1742. Tseng GS, Hsieh CY, Hsu CT, et al. Myopericarditis and exertional rhabdomyolysis following an infl uenza A (H3N2) infection. BMC Infect Dis. 2013;13:283. doi:10.1186/1471-2334-13-2834-6.
1743. Hu Y, Sun Z, Yu C, et al China Kadoorie Biobank Collaborative Group. Association between pneumonia hospitalisation and long-term risk of cardiovascular disease in Chinese adults: A prospective cohort study. E Clinical Medicine. 2022;55:101761. doi:10.1016/j.eclinm.2022.101761.
1744. Al-Sayyar A, Hulme KD, Thibaut R, et al Respiratory Tract Infections in Diabetes — Lessons From Tuberculosis and Influenza to Guide Understanding of COVID-19 Severity. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:919223. doi:10.3389/fendo.2022.919223.
1745. Rathmann W, Kuss O, Kostev K. Incidence of newly diagnosed diabetes after Covid-19. Diabetologia. 2022;65:949-54. doi:10.1007/s00125-022-05670-0.
1746. Kang SH, Cheong HJ, Song JY, et al. Analysis of Risk Factors for Severe Acute Respiratory Infection and Pneumonia and among Adult Patients with Acute Respiratory Illness during 2011-2014 Influenza Seasons in Korea. Infect Chemother. 2016;48(4):294-301. doi:10.3947/ic.2016.48.4.294.
1747. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al.; ISARIC4C investigators. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. BMJ. 2020;369:m1985. doi:10.1136/bmj.m1985.
1748. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using Open SAFELY. Nature. 2020;584(7821):430-6. doi:10.1038/s41586-020-2521-4.
1749. Pearce DC, McCaw JM, McVernon J, Mathews JD. Influenza as a trigger for cardiovascular disease: An investigation of serotype, subtype and geographic location. Environ Res. 2017;156:688-96. doi:10.1016/j.envres.2017.04.024.
1750. Han J, Mou Y, Yan D, et al. Transient cardiac injury during H7N9 infection. Eur J Clin Invest. 2015;45(2):117-25. doi:10.1111/eci.12386.
1751. Platonova EV, Deev AD, Lukyanov MM, et al. The risk of cardiovascular disease after acute respiratory infection or annual influenza vaccination for 5 years. Preventive medicine. 2018;21(2-2):19. (In Russ.) Платонова Е. В., Деев А. Д., Лукьянов М. М. и др. Риск сердечно-сосудистых заболеваний после острой респираторной инфекции или ежегодной противогриппозной вакцинации в течение 5 лет. Профилактическая медицина. 2018;21(2-2):19.
1752. Nguyen JL, Yang W, Ito K, et al. Seasonal Influenza Infections and Cardiovascular Disease Mortality. JAMA Cardiol. 2016;1(3):274-81. doi:10.1001/jamacardio.2016.0433.
1753. Bazaz R, Marriott HM, Francis SE, Dockrell DH. Mechanistic links between acute respiratory tract infections and acute coronary syndromes. J Infect. 2013;66(1):1-17. doi:10.1016/j.jinf.2012.09.009.
1754. Jeserich M, Olschewski M, Kimmel S, et al. Acute results and long-term follow-up of patients with accompanying myocarditis after viral respiratory or gastrointestinal tract infection. Int J Cardiol. 2014;174(3):853-5. doi:10.1016/j.ijcard.2014.04.196.
1755. Lee N, Lui GC, Wong KT, et al. High morbidity and mortality in adults hospitalized for respiratory syncytial virus infections. Clin Infect Dis. 2013;57(8):1069-77. doi:10.1093/cid/cit471.
1756. Widmer K, Zhu Y, Williams JV, et al. Rates of hospitalizations for respiratory syncytial virus, human metapneumovirus, and influenza virus in older adults. J Infect Dis. 2012;206(1):56-62. doi:10.1093/infdis/jis309.
1757. Ciuraszkiewicz K, Sielski J, Janion-Sadowska A, et al. Influenza infection in intensive cardiac care unit patients. Pol Merkur Lekarski. 2014;36(213):203-5.
1758. Clayton TC, Gaskin M, Meade TW. Recent respiratory infection and risk of venous thromboembolism: case-control study through a general practice database. Int J Epidemiol. 2011;40(3):819-27. doi:10.1093/ije/dyr012.
1759. Frasson S, Gussoni G, Di Micco P, et al. Infection as cause of immobility and occurrence of venous thromboembolism: analysis of 1635 medical cases from the RIETE registry. J Thromb Thrombolysis. 2016;41(3):404-12. doi:10.1007/s11239-015-1242-2.
1760. Grimnes G, Isaksen T, Tichelaar YIGV, et al. Acute infection as a trigger for incident venous thromboembolism: Results from a population-based case-crossover study. Res Pract Thromb Haemost. 2017;2(1):85-92. doi:10.1002/rth2.12065.
1761. Selkova EP, Grenkova TA, Gudkova NV, Oganesyan AS. The results of the 2017/18 epidemic season for influenza and acute respiratory viral infection. Features of etiotropic therapy. RMJ "Medical review". 2018;11:49-53. (In Russ.) Селькова Е. П., Гренкова Т. А., Гудова Н. В., Оганесян А. С. Итоги эпидсезона 2017/18 гг. по гриппу и острой респираторной вирусной инфекции. Особенности этиотропной терапии. РМЖ "Медицинское обозрение". 2018;11:49-53.
1762. Miravitlles M, Anzueto A. Role of infection in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Curr Opin Pulm Med. 2015;21(3):278-83. doi:10.1097/MCP.0000000000000154.
1763. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2001;164(9):1618-23. doi:10.1164/ajrccm.164.9.2105011.
1764. Satia I, Cusack R, Greene JM, et al. Prevalence and contribution of respiratory viruses in the community to rates of emergency department visits and hospitalizations with respiratory tract infections, chronic obstructive pulmonary disease and asthma. PloS One. 2020;15(2):e0228544. doi:10.1371/journal.pone.0228.
1765. Eklöf J, Sørensen R, Ingebrigtsen TS, Sivapalan P, et al. Pseudomonas aeruginosa and risk of death and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: an observational cohort study of 22 053 patients. Clin Microbiol Infect. 2020;26(2):227-34. doi:10.1016/j.cmi.2019.06.011.
1766. Mulpuru S, Li L, Ye L, et al. Serious Outcomes Surveillance (SOS) Network of the Canadian Immunization Research Network (CIRN). Effectiveness of Influenza Vaccination on Hospitalizations and Risk Factors for Severe Outcomes in Hospitalized Patients With COPD. Chest. 2019;155(1):69-78. doi:10.1016/j.chest.2018.10.044.
1767. Halpin DMG, Rabe AP, Loke WJ, et al. Epidemiology, Healthcare Resource Utilization, and Mortality of Asthma and COPD in COVID-19: A Systematic Literature Review and Meta-Analyses. J Asthma Allergy. 2022;15:811-25. doi:10.2147/JAA.S360985.
1768. Stridsman C, Vanfleteren LEGW, Konradsen JR, et al. Predictors of severe COVID-19 in a registry-based Swedish cohort of patients with COPD. Eur Respir J. 2021;58(5):2101920. doi:10.1183/13993003.01920-2021.
1769. Elbeddini A, Tayefehchamani Y. Amid COVID-19 pandemic: Challenges with access to care for COPD patients. Res Social Adm Pharm. 2021;17(1):1934-7.
1770. Press VG, Gershon AS, Sciurba FC, Blagev DP. Concerns About Coronavirus Disease-Related Collateral Damage for Patients With COPD. Chest. 2020;158(3):866-8.

1771. Kunisaki KM, Dransfield MT, Anderson JA, et al.; SUMMIT Investigators. Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Events. A Post Hoc Cohort Analysis from the SUMMIT Randomized Clinical Trial. Am J Respir Crit Care Med. 2018;198(1):51-7. doi:10.1164/rccm.201711-2239OC.
1772. Rothnie KJ, Connell O, Mullerova H, et al. Myocardial Infarction and Ischemic Stroke after Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Ann Am Thorac Soc. 2018;15:935946.
1773. Chang CL, Robinson SC, Mills GD, et al. Biochemical markers of cardiac dysfunction predict mortality in acute exacerbations of COPD. Thorax. 2011;66:764768.
1774. Shpagina LA, Kotova OS, Shpagin IS, et al. Clinic and functional features of chronic obstructive pulmonary disease after virus-induced acute exacerbations. Terapevticheskii arkhiv. 2023;95(3):217222. (In Russ.) Шпагина Л. А., Котова О. С., Шпагин И. С. и др. Клинико-функциональные особенности хронической обструктивной болезни легких после вирус-ассоциированных обострений. Терапевтический архив. 2023;95(3):217-22. doi:10.26442/00403660.2023.03.202086.
1775. Papadopoulos NG, Christodoulou I, Rohde G, et al. Viruses and bacteria in acute asthma exacerbations — a GA² LEN-DARE systematic review. Allergy. 2011;66(4):458-68. doi:10.1111/j.1398-9995.2010.02505.x.
1776. Leshchenko IV, Esaulova NA, Glushkova TV, Skornyakov SN. Respiratory disorders of post-COVID-19 syndrome. Terapevticheskii arkhiv. 2023;95(3):203-9. (In Russ.) Лещенко И. В., Эсаулова Н. А., Глушкова Т. В., Скорняков С. Н. Респираторные нарушения при постковидном синдроме. Терапевтический архив. 2023;95(3):203-9. doi:10.26442/00403660.2023.03.202072.
1777. Guilbert TW, Denlinger LC. Role of infection in the development and exacerbation of asthma. Expert Rev Respir Med. 2010;4(1):71-83. doi:10.1586/ers.09.60.
1778. Schwarze J, Openshaw P, Jha A, et al. Influenza burden, prevention, and treatment in asthma-A scoping review by the EAACI Influenza in asthma task force. Allergy. 2018;73(6):1151-81. doi:10.1111/all.13333.
1779. Li L, Cheng Y, Tu X, et al. Association between asthma and invasive pneumococcal disease risk: a systematic review and meta-analysis. Allergy Asthma Clin Immunol. 2020;16(1):94. doi:10.1186/s13223-020-00492-4.
1780. Avdeev SN, Gaynitdinova VV, Pozdniakova AA, et al. Risk factors for adverse outcomes in elderly patients with asthma and severe COVID-19 at the hospital and early post-hospital stages. Terapevticheskii arkhiv. 2023;95(1):57-65. (In Russ.) Авдеев С. Н., Гайнитдинова В. В., Позднякова А. А. и др. Факторы риска неблагоприятных исходов у пожилых пациентов с бронхиальной астмой и тяжелой формой COVID-19 на госпитальном и раннем постгоспитальном этапах. Терапевтический архив. 2023;95(1):57-65. doi:10.26442/00403660.2023.01.202049.
1781. Laorden D, Domínguez-Ortega J, Carpio C, et al. ASMA@ COVIDHULP group. Long COVID outcomes in an asthmatic cohort and its implications for asthma control. Respir Med. 2023;207:107092. doi:10.1016/j.rmed.2022.107092.
1782. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April- June 2009. N Engl J Med. 2009;361(20):1935-44. doi:10.1056/NEJMoa0906695.
1783. Malyshev NA, Bazarova MV, Karetkina GN, et al. Features of pandemic influenza A (H1N1) pdm09. Infectious diseases: News. Opinions. Training. 2013;(2 (3)):12-8. (In Russ.) Малышев НА, Базарова МВ, Кареткина ГН, и др. Особенности пандемического гриппа А (H1N1) pdm09. Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. 2013;(2 (3)):12-8.
1784. Samson SI, Konty K, Lee WN, et al. Quantifying the Impact of Influenza Among Persons With Type 2 Diabetes Mellitus: A New Approach to Determine Medical and Physical Activity Impact. J Diabetes Sci Technol. 2021;15(1):44-52. doi:10.1177/1932296819883340.
1785. Owusu D, Rolfes MA, Arriola CS, et al. Rates of Severe Influenza-Associated Outcomes Among Older Adults Living With Diabetes-Influenza Hospitalization Surveillance Network (FluSurv-NET), 2012-2017. Open Forum Infect Dis. 2022;9(5):ofac131. doi:10.1093/ofid/ofac131.
1786. Allard R, Leclerc P, Tremblay C, Tannenbaum TN. Diabetes and the severity of pandemic influenza A (H1N1) infection. Diabetes Care. 2010;33(7):1491-3. doi:10.2337/dc09-2215.
1787. Valdez R, Narayan KM, Geiss LS, Engelgau MM. Impact of diabetes mellitus on mortality associated with pneumonia and influenza among non-Hispanic black and white US adults. Am J Public Health. 1999;89(11):1715-21. doi:10.2105/ajph.89.11.1715.
1788. Dicembrini I, Silverii GA, Clerico A, et al. Influenza: Diabetes as a risk factor for severe related-outcomes and the effectiveness of vaccination in diabetic population. A meta-analysis of observational studies. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2023;33(6):1099-110. doi:10.1016/j.numecd.2023.03.016.
1789. Sellers SA, Hagan RS, Hayden FG, Fischer WA 2nd. The hidden burden of influenza: A review of the extra-pulmonary complications of influenza infection. Influenza Other Respir Viruses. 2017;11(5):372-93. doi:10.1111/irv.12470.
1790. Thomas S, Ouhtit A, Al Khatib HA, et al. Burden and disease pathogenesis of influenza and other respiratory viruses in diabetic patients. J Infect Public Health. 2022;15(4):412-24. doi:10.1016/j.jiph.2022.03.002.
1791. Sitnikov IG, Fazylov VK, Silina EV. Treatment of influenza and other acute respiratory viral infections in patients with diabetes mellitus. Terapevticheskii arkhiv. 2019;91(10):39-47. (In Russ.) Ситников И. Г., Фазылов В. Х., Силина Е. В. Опыт лечения гриппа и ОРВИ у больных сахарным диабетом. Терапевтический архив. 2019;91(10):39-47. doi:10.26442/00403660.2019.10.000333.
1792. Kornum JB, Thomsen RW, Riis A, et al. Diabetes, glycemic control, and risk of hospitalization with pneumonia: a population-based case-control study. Diabetes Care. 2008;31(8):1541-5. doi:10.2337/dc08-0138.
1793. Yende S, van der Poll T, Lee M, et al.; GenIMS and Health ABC study. The influence of pre-existing diabetes mellitus on the host immune response and outcome of pneumonia: analysis of two multicentre cohort studies. Thorax. 2010;65(10):870-7. doi:10.1136/thx.2010.136317.
1794. Sathish T, Kapoor N, Cao Y, et al. Proportion of newly diagnosed diabetes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. Diabetes, Obes Metab. 2021;23(3):870-4. doi:10.1111/dom.14269.
1795. Wu L, Girgis CM, Cheung NW. COVID-19 and diabetes: Insulin requirements parallel illness severity in critically unwell patients. Clin Endocrinol (Oxf). 2020;93(4):390-3. doi:10.1111/cen.14288.
1796. Caussy C, Pattou F, Wallet F, et al. Prevalence of obesity among adult inpatients with COVID-19 in France. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020;30160-1. doi:10.1016/S2213-8587(20)30160.
1797. Markova TN, Ponomareva AA, Samsonova IV, et al. Risk factors for fatal outcome in patients with type 2 diabetes mellitus and a new coronavirus infection. Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Endocrinology: News, Opinions, Training].

2022;11(1):8-16. (In Russ.) Маркова Т. Н., Пономарева А. А., Самсонова И. В. и др. Факторы риска летального исхода у больных сахарным диабетом 2 типа и новой коронавирусной инфекцией. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2022:11(1):8-16. doi:10.33029/2304-9529-2022-11-1-8-16.

1798. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, et al.; CORONADO investigators. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. Diabetologia. 2020;63(8):1500-15. doi:10.1007/s00125-020-05180-x.
1799. Verket M, Jacobsen M, Schütt K, et al. Influenza vaccination in patients affected by diabetes. Eur Heart J Suppl. 2023;25(Suppl A):A36-A41. doi:10.1093/eurheartjsupp/suac119.
1800. van Niekerk, G, van der Merwe, M, Engelbrecht, A-M. Diabetes and susceptibility to infections: Implication for COVID-19. Immunology. 2021;164:467-75. doi:10.1111/imm.13383.
1801. Kurkin DV, Morkovin EI, Bakulin DA, et al. Modern ideas about the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Bulletin of the Volgograd State Medical University. 2022;19(4):34-49. (In Russ.) Куркин Д. В., Морковин Е. И., Бакулин Д. А. и др. Современные представления о патогенезе сахарного диабета 2-го типа. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2022;19(4):34-49.
1802. Johnson AR, Milner JJ, Makowski L. The inflammation highway: metabolism accelerates inflammatory traffic in obesity. Immunol Rev. 2012;249(1):218-38. doi:10.1111/j.1600-065X.2012.01151.x.
1803. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020;8(6):546-50. doi:10.1016/S2213-8587(20)30152-2.
1804. Wang IK, Lin CL, Chang YC. Effectiveness of influenza vaccination in elderly diabetic patients: a retrospective cohort study. Vaccine. 2013;31(4):718-24. doi:10.1016/j.vaccine.2012.11.017.
1805. Heymann AD, Shapiro Y, Chodick G, et al. Reduced hospitalizations and death associated with influenza vaccination among patients with and without diabetes. Diabetes Care. 2004;27(11):2581-4. doi:10.2337/diacare.27.11.2581.
1806. Vasilev G, Kabakchieva P, Miteva D, et al. Effectiveness and safety of COVID-19 vaccines in patients with diabetes as a factor for vaccine hesitancy. World J Diabetes. 2022;13(9):738-51. doi:10.4239/wjd.v13.i9.738.
1807. Pieralice S, D'Onofrio L, Pozzilli P, Buzzetti R. Third dose of COVID-19 vaccine in diabetes: Relevance of good metabolic control to improve its efficacy. Diabetes Metab Res Rev. 2022;38(5):e3533. doi:10.1002/dmrr.3533.
1808. Gilbertson DT, Rothman KJ, Chertow GM, et al. Excess Deaths Attributable to Influenza-Like Illness in the ESRD Population. J Am Soc Nephrol. 2019;30(2):346-53. doi:10.1681/ASN.2018060581.
1809. Berman SJ, Johnson EW, Nakatsu C, et al. Burden of infection in patients with end-stage renal disease requiring long-term dialysis. Clin Infect Dis. 2004;39(12):1747-53. doi:10.1086/424516.
1810. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. Lancet. 2013;382(9888):260-72. doi:10.1016/S0140-6736(13)60687-X.
1811. Izmozherova NV, Popov AA, Gavrilova EI, et al. Features of the course of community-acquired pneumonia in comorbid patients hospitalized during the epidemic of respiratory viral infections. Therapy. 2020;6(6):103-13. (In Russ.) Изможерова Н.В., Попов А.А., Гаврилова Е.И., и др. Особенности течения внебольничной пневмонии у коморбидных пациентов, госпитализированных в стационар в период эпидемии респираторных вирусных инфекций. Терапия. 2020;6(6):103-13.
1812. James MT, Quan H, Tonelli M, et al.; Alberta Kidney Disease Network. CKD and risk of hospitalization and death with pneumonia. Am J Kidney Dis. 2009;54(1):24-32. doi:10.1053/j.ajkd.2009.04.005.
1813. McDonald HI, Nitsch D, Millett ER, et al. Are pre-existing markers of chronic kidney disease associated with short-term mortality following acute community-acquired pneumonia and sepsis? A cohort study among older people with diabetes using electronic health records. Nephrol Dial Transplant. 2015;30(6):1002-9. doi:10.1093/ndt/gfu401.
1814. Su G, Xu H, Marrone G, et al. Chronic kidney disease is associated with poorer in-hospital outcomes in patients hospitalized with infections: Electronic record analysis from China. Sci Rep. 2017;7(1):11530. doi:10.1038/s41598-017-11861-2.
1815. Su G, Iwagami M, Qin X, et al. Kidney disease and mortality in patients with respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis. Clin Kidney J. 2020;14(2):602-11. doi:10.1093/ckj/sfz188.
1816. See KC. Vaccination for the Prevention of Infection among Immunocompromised Patients: A Concise Review of Recent Systematic Reviews. Vaccines (Basel). 2022;10(5):800. doi:10.3390/vaccines10050800.
1817. D'Marco L, Puchades MJ, Romero-Parra M, et al. Coronavirus disease 2019 in chronic kidney disease. Clin Kidney J. 2020;13(3):297-306. doi:10.1093/ckj/sfaa104.
1818. Vykhristenko LR, Shchastvenko AI, Bondareva LI, et al. Kidney damage in COVID-19 infection. Bulletin of the Vitebsk State Medical University. 2021;20(1):7-23. (In Russ.) Выхристенко Л. Р., Счастливенко А. И., Бондарева Л. И. и др. Поражение почек при инфекции COVID-19. Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2021;20(1):7-23.
1819. Flythe JE, Assimon MM, Tugman MJ, et al.; STOP-COVID Investigators. Characteristics and Outcomes of Individuals With Pre-existing Kidney Disease and COVID-19 Admitted to Intensive Care Units in the United States. Am J Kidney Dis. 2021;77(2):190-203.e1. doi:10.1053/j.ajkd.2020.09.003.
1820. Ji W, Huh K, Kang M, et al. Effect of Underlying Comorbidities on the Infection and Severity of COVID-19 in Korea: a Nationwide Case-Control Study. J Korean Med Sci. 2020;35(25):e237. doi:10.3346/jkms.2020.35.e237.
1821. Zhang Y, Zhao Y, Wang J, et al. Long-term renal outcomes of patients with COVID-19: a meta-analysis of observational studies. J Nephrol. 2023;36(9):2441-56. doi:10.1007/s40620-023-01731-8.
1822. Mahallawi WH, Ibrahim NA, Mumena WA. Effectiveness of COVID-19 Vaccines in Patients Under Maintenance Hemodialysis. Risk Manag Healthc Policy. 2021;14:5081-8. doi:10.2147/RMHP.S345686.
1823. Dzhumabaeva B, Biryukova LS, Kapranov NM, et al. Subpopulations of T and B lymphocytes in patients with end-stage chronic kidney disease. Nephrology and dialysis. 2018;20(4):385-93. (In Russ.) Джумабаева БТ, Бирюкова ЛС, Капранов НМ, и др. Субпопуляции Т-и В-лимфоцитов у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек. Нефрология и диализ. 2018;20(4):385-93.
1824. Wang IK, Lin CL, Lin PC, et al. Effectiveness of influenza vaccination in patients with end-stage renal disease receiving hemodialysis: a population-based study. PLoS One. 2013;8(3):e58317. doi:10.1371/journal.pone.0058317.

1825. Pierre É, Pladys A, Bayat-Makoei S, et al. Pneumococcal vaccination coverage at the initiation of chronic dialysis, and its association with mortality during the first year. Vaccine. 2023;41(24):3655-62. doi:10.1016/j.vaccine.2023.05.003.
1826. Windpessl M, Bruchfeld A, Anders HJ, et al. COVID-19 vaccines and kidney disease. Nat Rev Nephrol. 2021;17:291-3. doi:10.1038/s41581-021-00406-6.
1827. Quiroga B, Soler MJ, Ortiz A, et al.; SENCOVAC Collaborative Network. Safety and immediate humoral response of COVID-19 vaccines in chronic kidney disease patients: the SENCOVAC study. Nephrol Dial Transplant. 2022;37(10):1868-78. doi:10.1093/ndt/gfab313.
1828. Zubkin ML, Shilo VYu, Novikova LI, et al. Frequency of SARS-CoV-2 infection in hemodialysis patients. Economic aspects of COVID-19 treatment in a hospital setting. Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2021;10(3):23-32. (In Russ.) Зубкин М. Л., Шило В. Ю., Новикова Л. И. и др. Частота инфицирования SARS-CoV-2 среди больных, получающих лечение программным гемодиализом. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2021;10(3):23-32. doi:10.33029/2305-3496-2021-10-3-23-32.
1829. Bertrand D, Laurent C, Lemée V, et al. Efficacy of anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibody prophylaxis and vaccination on the Omicron variant of COVID-19 in kidney transplant recipients. Kidney Int. 2022;102(2):440-2. doi:10.1016/j.kint.2022.05.007.
1830. Lam F, Chen TL, Shih CC, et al. Protective effect of influenza vaccination on outcomes in geriatric stroke patients: A nationwide matched cohort study. Atherosclerosis. 2019;282:85-90. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.01.008.
1831. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, et al. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. New England Journal of Medicine. 2003;348(14):1322-32.
1832. Vohora D, Jain S, Tripathi M, Potschka H. COVID-19 and seizures: Is there a link? Epilepsia. 2020;61:1840-53. doi:10.1111/epi.16656.
1833. Radzišauskienė D, Vitkauskaitė M, Žvinytė K, Mameniškienė R. Neurological complications of pandemic A(H1N1)2009pdm, postpandemic A(H1N1) v, and seasonal influenza A. Brain Behav. 2021;11(1):e01916. doi:10.1002/brb3.1916.
1834. Paksu MS, Aslan K, Kendirli T, et al. Neuroinfluenza: evaluation of seasonal influenza associated severe neurological complications in children (a multicenter study). Childs Nerv Syst. 2018;34:335-47. doi:10.1007/s00381-017-3554-3.
1835. Surtees R, DeSousa C. Influenza virus associated encephalopathy. Arch Dis Child. 2006;91(6):455-6. doi:10.1136/adc.2005.092890.
1836. Studahl M. Influenza virus and CNS manifestations. J Clin Virol. 2003;28(3):225-32. doi:10.1016/s1386-6532(03)00119-7.
1837. Ambrozaitis, A., Radzišauskienė, D., Žagminas, K., et al. Influenza A(H1N1) pdm09 and postpandemic influenza in Lithuania. Open Medicine. 2016;11(1):341-53.
1838. Rothberg MB, Haessler SD. Complications of seasonal and pandemic influenza. Critical Care Medicine. 2010;38(4 Suppl), e91-e97.
1839. Ferrari S, Toniolo A, Monaco S, et al. Viral encephalitis: Etiology, clinical features, diagnosis and management. The Open Infectious Diseases Journal. 2009;3(1):1-12. doi:10.2174/1874279300903010001.
1840. Wei ZD, Liang K, Shetty AK. Complications of COVID-19 on the Central Nervous System: Mechanisms and Potential Treatment for Easing Long COVID. Aging Dis. 2023;14(5):1492-510. doi:10.14336/AD.2023.0312.
1841. Moro E, Priori A, Beghi E, et al.; EAN core COVID-19 Task Force. The international European Academy of Neurology survey on neurological symptoms in patients with COVID-19 infection. Eur J Neurol. 2020;27(9):1727-37. doi:10.1111/ene.14407.
1842. Tanashyan MM, Kuznetsova PI, Raskurazhev AA. Neurological aspects of COVID-19. Annals of clinical and experimental neurology. 2020;14(2):62-9. (In Russ.) Танашян М. М., Кузнецова П. И., Раскуражев А. А. Неврологические аспекты COVID-19. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2020;14(2):62-9.
1843. Zhao F, Han Z, Wang R, Luo Y. Neurological Manifestations of COVID-19: Causality or Coincidence? Aging Dis. 2021;12(1):27-35. doi:10.14336/AD.2020.0917.
1844. Merkler AE, Parikh NS, Mir S, et al. Risk of Ischemic Stroke in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs Patients With Influenza. JAMA Neurol. 2020;77(11):1366–1372. doi:10.1001/jamaneurol.2020.2730.
1845. Elkind MS, Carty CL, O'Meara ES, et al. Hospitalization for infection and risk of acute ischemic stroke: the Cardiovascular Health Study. Stroke. 2011;42(7):1851-6. doi:10.1161/STROKEAHA.110.608588.
1846. Cowan LT, Alonso A, Pankow JS, et al. Hospitalized Infection as a Trigger for Acute Ischemic Stroke: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. Stroke. 2016;47(6):1612-7. doi:10.1161/STROKEAHA.116.012890.
1847. Boehme AK, Luna J, Kulick ER, et al. Influenza-like illness as a trigger for ischemic stroke. Ann Clin Transl Neurol. 2018;5(4):456-63. doi:10.1002/acn3.545.
1848. Wang C-S, Wang S-T, Lai C-T, et al. Impact of influenza vaccination on major cause-specific mortality. Vaccine. 2007;25:1196-203.
1849. Grau AJ, Fischer B, Barth C, et al. Influenza vaccination is associated with a reduced risk of stroke. Stroke. 2005;36(7):1501-6. doi:10.1161/01.STR.0000170674.45136.80.
1850. McColl BW, Rothwell NJ, Allan SM. Systemic inflammatory stimulus potentiates the acute phase and CXC chemokine responses to experimental stroke and exacerbates brain damage via interleukin-1- and neutrophil-dependent mechanisms. J Neurosci. 2007;27:4403-12.
1851. Chen LF, Chen HP, Huang YS, et al. Pneumococcal pneumonia and the risk of stroke: a population-based follow-up study. PLoS One. 2012;7(12):e51452. doi:10.1371/journal.pone.0051452.
1852. Ruzhencova TA, Khavkina DA, Meshkova NA, et al. Strategy of Rational Therapy of Acute Respiratory Infections in Patients with Comorbidity. Safety and Risk of Pharmacotherapy. 2020;8(2):77-83. (In Russ.) Руженцова Т.А., Хавкина Д.А., Мешкова Н.А. и др. Стратегия рациональной терапии острых респираторных инфекций у пациентов с коморбидной соматической патологией. Безопасность и риск фармакотерапии. 2020;8(2):77-83. doi:10.30895/2312-7821-2020-8-2-77-83.
1853. Knežević Praveček M, Hadžibegović I, Coha B, et al. Pericardial effusion complicating swine origin influenzae A (H1N1) infection in a 50-year-old woman. Med Glas (Zenica). 2013;10(1):173-6.
1854. Davoudi AR, Maleki AR, Beykmohammadi AR, Tayebi A. Fulminant myopericarditis in an immunocompetent adult due to pandemic 2009 (H1N1) influenza A virus infection. Scand J Infect Dis. 2012;44(6):470-2. doi:10.3109/00365548.2011.631575.
1855. Davidović G, Simović S, Mitrović S, et al. Fulminant myocarditis as a primary manifestation of H1N1 infection: A first reported case from Serbia. J Cardiol. 2016;57(3):181-4. doi:10.1016/j.hjc.2015.06.001.

1856. Buzon J, Roignot O, Lemoine S, et al. Takotsubo Cardiomyopathy Triggered by Influenza A Virus. Novy EIntern Med. 2015; 54(16):2017-9. doi:10.2169/internalmedicine.54.3606.
1857. Larsen TR, Kinni V, Zaks J, et al. A lethal case of influenza and type 5 cardiorenal syndrome. Blood Purif. 2013;36(2):112-5. doi:10.1159/000355398.
1858. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA. Acute Myocardial Infarction after Laboratory Confirmed Influenza Infection. N Engl J Med. 2018;378(4):345-53. doi:10.1056/ NEJMc1805679.
1859. Barnes M, Heywood AE, Mahimbo A, et al. Acute myocardial infarction and influenza: a meta-analysis of case-control studies. Heart. 2015;101(21):1738-47. doi:10.1136/ heartjnl-2015-307691.
1860. Iwanaga N, Nakamura S, Fukuda Y, et al. A fatal case of acute myocardial infarction following the improvement of influenza A(H1N1) pdm2009-related acute myocarditis. Intern Med. 2014;53(18):2153-7.
1861. Reyes LF, Restrepo MI, Hinojosa CA, et al. Severe Pneumococcal Pneumonia Causes Acute Cardiac Toxicity and Subsequent Cardiac Remodeling. Am J Respir Crit Care Med. 2017;196(5):609-20. doi:10.1164/rccm.201701-0104OC.
1862. Brown AO, Mann B, Gao G, et al. Streptococcus pneumoniae translocates into the myocardium and forms unique microlesions that disrupt cardiac function. PLoS Pathog. 2014;10(9):e1004383. doi:10.1371/journal.ppat.1004383.
1863. Deng LH, Zeng YL, Feng P, et al. Clinical characteristics of critical patients with pandemic influenza A (H1N1) virus infection in Chengdu, China. J Zhejiang Univ Sci B. 2012;13(1):49-55. doi:10.1631/jzus.B1100168.
1864. Barbandi M, Cordero-Reyes A, Orrego CM, et al. A case series of reversible acute cardiomyopathy associated with H1N1 influenza infection. Methodist Debakey Cardiovasc J. 2012;8(1):42-5.
1865. Schuetz P, Daniels LB, Kulkarni P, et al. Procalcitonin: A new biomarker for the cardiologist. Int J Cardiol. 2016;223:390-7. doi:10.1016/j.ijcard.2016.08.204.
1866. Farber AJ, Suarez K, Slicker K, et al. Frequency of Troponin Testing in Inpatient Versus Outpatient Settings. Am J Cardiol. 2017;119(8):1153-5. doi:10.1016/j.amjcard.2016.12.030.
1867. Renko M, Leskinen M, Kontiokari T, et al. Cardiac troponin-I as a screening tool for myocarditis in children hospitalized for viral infection. Acta Paediatr. 2010;99(2):283-5. doi:10.1111/j.1651-2227.2009.01580.x.
1868. Leung CH, Tseng HK, Wang WS, et al. Clinical characteristics of children and adults hospitalized for influenza virus infection. J Microbiol Immunol Infect. 2014;47(6):518-25. doi:10.1016/j.jmii.2013.06.002.
1869. Zhang PJ, Cao B, Li XL, et al. Risk factors for adult death due to 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection: a 2151 severe and critical cases analysis. Chin Med J (Engl). 2013;126(12):2222-8.
1870. Gentry CA, Nguyen AT. An evaluation of hyperkalemia and serum creatinine elevation associated with different dosage levels of outpatient trimethoprim-sulfamethoxazole with and without concomitant medications. Ann Pharmacother. 2013;47(12):1618-26. doi:10.1177/1060028013509973.
1871. Marchesi S, Lupattelli G, Lombardini R, et al. Acute inflammatory state during influenza infection and endothelial function. Atherosclerosis. 2005;178(2):345-50. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2004.08.036.
1872. Task Force Members; Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2013;34(38):2949-3003. doi:10.1093/eurheartj/eht296. Erratum in: Eur Heart J. 2014;35(33): 2260-1.
1873. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC); Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J. 2012;33(20):2569-619. doi:10.1093/eurheartj/ehs215.
1874. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J. 2011;32:2999-3054.
1875. ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: Executive Summary. Circulation. 2013;127:529-55.
1876. Mavrogeni S, Bratis K, Kitsiou A, Kolovou G. Streptococcal tonsillitis and acute streptococcal myocarditis: an unusual combination assessed by cardiac magnetic resonance imaging and endomyocardial biopsy. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2012;121(9):604-8.
1877. Liao YC, Hsieh YC, Chang WC, et al. Fulminant myocarditis in an adult with 2009 pandemic influenza A (H1N1 influenza) infection. J Chin Med Assoc. 2011;74(3):130-3. doi:10.1016/j.jcma.2011.01.028.
1878. Tikhonova EP, Kuz'mina TY, Andronova NV, et al. Study of effectiveness of antiviral drugs (umifenovir, triazavirin) against acute respiratory viral infections. Kazan medical journal. 2018;99(2):215-23. (In Russ.) Тихонова Е.П., Кузьмина Т.Ю., Андронова Н.В. и др. Изучение эффективности противовирусных препаратов (умифеновира, триазавирина) в отношении острых респираторных вирусных инфекций. Казанский медицинский журнал. 2018;99(2):215-23. doi:10.17816/KMJ2018-215.
1879. Tokin II, Tsvetkov VV, Golobokov GS. Comparative clinical and economic evaluation of two alternative antiviral therapy regimens for influenza patients. Journal Infectology. 2018;10(2): 110-6. (In Russ.) Токин И.И., Цветков В.В., Голобоков Г.С. Сравнительная клинико-экономическая оценка двух альтернативных схем противовирусной терапии больных гриппом. Журнал инфектологии. 2018;10(2):110-6. doi:10.22625/2072-6732-2018-10-2-110-116.
1880. Rafalsky V, Averyanov A, Bart B, et al. Efficacy and safety of Ergoferon versus oseltamivir in adult outpatients with seasonal influenza virus infection: a multicenter, open-label, randomized trial. Int J Infect Dis. 2016;51:47-55. doi:10.1016/j.ij id.2016.09.002.
1881. Arabi H, Zaid AA, Alreefi M, Alahmed S. Suspected Oseltamivirinduced bradycardia in a pediatric patient: a case report from King Abdullah Specialist Children's Hospital, Riyadh, Saudi Arabia. Clin Pract. 2018;8(4):1094. doi:10.4081/cp.2018.1094.
1882. Patel AM, Shariff S, Bailey DG, et al. Statin toxicity from macrolide antibiotic coprescription: a population-based cohort study. Ann Intern Med. 2013;158(12):869-76. doi:10.7326/0003-4819-158-12-201306180-00004.
1883. Ruzhentsova TA, Ploskireva AA, Aleshina NI, et al.Increasing treatment efficacy in children with acute respiratory viral infections. Infekc. bolezni (Infectious diseases). 2019;17(2):46-52. (In Russ.) Руженцова Т.А., Плоскирева А.А., Алешина Н.И. и др. Возможности повышения эффективности терапии острых респираторных вирусных инфекций различной этиологии у детей. Инфекционные болезни. 2019;17(2):46-52. doi:10.20953/1729-9225-2019-2-46-52.

1884. Pinson GM, Beall JW, Kyle JA. A review of warfarin dosing with concurrent acetaminophen therapy. J Pharm Pract. 2013;26(5):518-21. doi:10.1177/0897190013488802.
1885. Fanelli A, Ghisi D, Aprile PL, Lapi F. Cardiovascular and cerebrovascular risk with nonsteroidal anti-infl ammatory drugs and cyclooxygenase 2 inhibitors: latest evidence and clinical implications. Ther Adv Drug Saf. 2017;8(6):173-82. doi:10.1177/2042098617690485.
1886. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ. 2002;324(7329):71-86. doi:10.1136/bmj.324.7329.71.
1887. Rafalsky V, Krikova AV, Baglikov AN. Features of the clinical pharmacology of acetylsalicylic acid as an antithrombotic drug. Cardiovascular therapy and prevention. 2009;8(7):102-7. (In Russ.) Рафальский В.В., Крикова А.В., Багликов А.Н. Особенности клинической фармакологии ацетилсалициловой кислоты как антитромботического препарата. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009;8(7):102-7.
1888. Wen YC, Hsiao FY, Lin ZF, et al. Risk of stroke associated with use of nonsteroidal anti-infl ammatory drugs during acute respiratory infection episode. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2018;27(6):645-51. doi:10.1002/pds.44289-14.
1889. Dehnich AV, Khachatryan NN. New and old oxazolidinones. Tedizolid and linezolid — what are the differences? Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. 2017;19(2):121-9. (In Russ.) Дехнич А.В., Хачатрян Н.Н. Новые и старые оксазолидиноны. Тедизолид и линезолид — в чем отличия? Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017;19(2):121-9.
1890. Oh PC, Kang WC, Moon J, et al. Anti-Anginal and Metabolic Effects of Carvedilol and Atenolol in Patients with Stable Angina Pectoris: A Prospective, Randomized, Parallel, Open-Label Study. Am J Cardiovasc Drugs. 2016;16(3):221-8. doi:10.1007/s40256-016-0168-1.
1891. Denardo SJ, Gong Y, Cooper-DeHoff RM, et al. Effects of verapamil SR and atenolol on 24-hour blood pressure and heart rate in hypertension patients with coronary artery disease: an international verapamil SR-trandolapril ambulatory monitoring substudy. PLoS One. 2015;10(4):e0122726. doi:10.1371/journal.pone.0122726.
1892. Ptaszynski P, Kaczmarek K, Ruta J, et al. Metoprolol succinate vs. ivabradine in the treatment of inappropriate sinus tachycardia in patients unresponsive to previous pharmacological therapy. Europace. 2013;15(1):116-21. doi:10.1093/europace/eus204.
1893. van Noord C, Aarnoudse AJ, Eijgelsheim M, et al. Calcium channel blockers, NOS1AP, and heart-rate-corrected QT prolongation. Pharmacogenet Genomics. 2009;19(4):260-6. doi:10.1097/FPC.0b013e328324e556.
1894. Nagahama S, Norimatsu T, Maki T, et al. The effect of combination therapy with an L/NType Ca(2+) channel blocker, cilnidipine, and an angiotensin II receptor blocker on the blood pressure and heart rate in Japanese hypertensive patients: an observational study conducted in Japan. Hypertens Res. 2007;30(9):815-22.
1895. Lainscak M, Podbregar M, Kovacic D, et al. Differences between bisoprolol and carvedilol in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. Respir Med. 2011;105 Suppl 1:S44-9. doi:10.1016/S0954-6111(11)70010-5.
1896. Carpentiere G, Castello F, Marino S. Effect of beclomethasone dipropionate on the bronchial responsiveness to propranolol in asthmatics. Chest. 1990;98(2):263-5.
1897. Leonova MV, Belousov DYu, Galitsky AA, et al. Characteristics of undesirable drug reactions of angiotensin converting enzyme inhibitors in patients with arterial hypertension. Arterial hypertension. 2010;16(4):412-7. (In Russ.) Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., Галицкий А.А. и др. Характеристика нежелательных лекарственных реакций ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента у пациентов с артериальной гипертонией. Артериальная гипертензия. 2010;16(4):412-7.
1898. Fleming DM, Verlander NQ, Elliot AJ, et al. An assessment of the effect of statin use on the incidence of acute respiratory infections in England during winters 1998-1999 to 2005-2006. Epidemiol Infect. 2010;138(9):1281-8. doi:10.1017/S0950268810000105.
1899. Gribovskaya IA, Mal GS, Zvyagina MV. Studying the features of the course and treatment of coronary heart disease in patients with hyperlipidemia during acute respiratory infection. Scientific Bulletin of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy. 2015;16(213):84-9. (In Russ.) Грибовская И.А., Маль Г.С., Звягина М.В. Изучение особенностей течения и лечения ИБС у больных с гиперлипидемиями в период острой респираторной инфекции. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2015;16(213):84-9.
1900. Lin CF, Chang YH, Liu JC, et al. Statin use associated with a reduced risk of pneumonia requiring hospitalization in patients with myocardial infarction: a nested case-control study. BMC Cardiovasc Disord. 2016;16:24. doi:10.1186/s12872-016-0202-x.
1901. Wang MT, Lo YW, Tsai CL, et al. Statin use and risk of COPD exacerbation requiring hospitalization. Am J Med. 2013;126(7):598-606.e2. doi:10.1016/j.amjmed.2013.01.036.
1902. Kim JH, Choi HG, Kwon MJ, et al. The Influence of Prior Statin Use on the Prevalence and Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in an Adult Population. Front Med (Lausanne). 2022;9:842948. doi:10.3389/fmed.2022.842948.
1903. Kim JH, Wee JH, Choi HG, et al. Association Between Statin Medication and Asthma/Asthma Exacerbation in a National Health Screening Cohort. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9(7):2783-91. doi:10.1016/j.jaip.2021.04.014.
1904. Karlsson L, Gnarpe J, Bergqvist D, et al. The effect of azithromycin and Chlamydophilia pneumonia infection on expansion of small abdominal aortic aneurysms — a prospective randomized double-blind trial. J Vasc Surg. 2009;50(1):23-9. doi:10.1016/j.jvs.2008.12.048.
1905. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2018;18(1):95-107. doi:10.1016/S1473-3099(17)30592-3.
1906. Hansen TW, Thijs L, Li Y, et al. International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Prognostic value of reading-toreading blood pressure variability over 24 hours in 8938 subjects from 11 populations. Hypertension. 2010;55:1049-57.
1907. Fraley DS, Bruns FJ, Segel DP, Adler S. Propranolol-related bronchospasm in patients without history of asthma. Southern medical journal. 1980;73:238-40.
1908. Wells Q, Hardin B, Raj SR, Darbar D. Sotalol-induced torsades de pointes precipitated during treatment with oseltamivir for H1N1 influenza. Heart Rhythm. 2010;7(10):1454-7. doi:10.1016/j.hrthm.2010.07.025.

1909. Wagner J, Abdel-Rahman SM. Oseltamivir-warfarin interaction in hypoplastic left heart syndrome: case report and review. Pediatrics. 2015;135(5):e1333-6. doi:10.1542/peds.2014-2578.
1910. Shah SP, Patel KM, Subedi R, Gambhir HS. Review of potential drug interaction between Oseltamivir and Warfarin and why it is important for emergency medicine physicians. Am J Emerg Med. 2017;35(8):1207.e3-4. doi:10.1016/j.ajem.2017.03.040.
1911. Yu S, Lee SC, Hong JH, et al. Cardiovascular and cerebrovascular mortality in patients with preceding asthma exacerbation. Respirology. 2023;28:281-6.
1912. Ansaldi F, Turello V, Lai P, et al. Effectiveness of a 23-valent polysaccharide vaccine in preventing pneumonia and non-invasive pneumococcal infection in elderly people: a large-scale retrospective cohort study. J Int Med Res. 2005;33(5):490-500. doi:10.1177/147323000503300503.
1913. Antonov VN, Ignatova GL. Efficacy and safety of patients immunization with chronic obstructive pulmonary disease with monoclonal antibodies. Terapevticheskii arkhiv. 2023;95(3):243-7. (In Russ.) Антонов В. Н., Игнатова Г. Л. Эффективность и безопасность иммунизации пациентов с хронической обструктивной болезнью легких моноклональными антителами. Терапевтический архив. 2023;95(3):243-7. doi:10.26442/00403660.2023.03.202146.
1914. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al.; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2022;23(10):e333-e465. doi:10.1093/ehjci/jeac106. Erratum in: Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2023;24(6):e98.
1915. Sebio Garcia R, Yáñez Brage MI, Giménez Moolhuyzen E, et al. Functional and postoperative outcomes after preoperative exercise training in patients with lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2016;23(3):486-97. doi:10.1093/icvts/ivw152.

