

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 1,7

- Cardiovascular medicine
- Education



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО



Официальный сайт журнала

<https://cardiovascular.elpub.ru>

№ 5, 2024

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.rosradio.ru/ru/subscription

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

Перепечатка статей возможна только с письменного разрешения издательства

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет рекламодатель

Периодичность: 12 раз в год

Установочный тираж: 5 000 экз.

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

Ответственный переводчик Клещеногов А. С.

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

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

Лицензия на шрифты № 180397 от 21.03.2018

Номер подписан в печать: 04.06.2024

Цена свободная

©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Основан в 2002 г.

Том 23 5'2024

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)
Бузишвили Ю. И. (Москва, Россия)
Васюк Ю. А. (Москва, Россия)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург, Россия)
Гальявич 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 "Силица-Полиграф", e-mail: cardio.nauka@yandex.ru Тел. +7 (985) 768 43 18, www.rosradio.ru

Russian Society for Prevention
of Noncommunicable Diseases
Russian Society of Cardiology
National Medical Research
Center for Therapy
and Preventive Medicine

**Scientific peer-reviewed
medical journal**

Mass media registration certificate
ПИ № 77-11335 dated 30.11.2001

Open Access

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

**The Journal is included in Scopus, DOAJ,
Russian Science Citation Index (RSCI)**

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

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

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

Subscription:
www.rosradio.ru/ru/subscription

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

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

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

Periodicity: 12 issues per year

Circulation: 5 000 copies

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

Translator
Kleschenogov A. S.

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

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

Font's license № 180397 or 21.03.2018

©CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

founded in 2002

Vol.23 5'2024

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)

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

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

Chekyrgina L. L. (Moscow, Russia)

Managing editors

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

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

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

Содержание

Вступительное слово

5

Оригинальные статьи

Ишемическая болезнь сердца

Худякова А. Д., Полонская Я. В., Щербакова Л. В., Кузьминых Н. А., Шрамко В. С., Каштанова Е. В., Рагино Ю. И.

Ассоциации циркулирующих адипокинов и ишемической болезни сердца у лиц молодого возраста

6

Самородская И. В., Шепель Р. Н., Какорина Е. П., Драпкина О. М.

Хронические формы ишемической болезни сердца: особенности учета и кодирования в клинической практике (результаты анкетирования врачей)

16

Инфаркт миокарда

Марцевич С. Ю., Афонина О. С., Загребельный А. В., Сичинава Д. П., Самородская И. В., Авдеев Ю. В., Авдеева И. Ю., Гвинджилия Т. Р., Кузьмина И. М., Драпкина О. М.

Сравнительная оценка отдаленной выживаемости пациентов, перенесших первичный и повторный инфаркт миокарда. Данные регистра РИМИС

25

Факторы сердечно-сосудистого риска

Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Имаева А. Э., Куценко В. А., Капустина А. В., Евстифеева С. Е., Муromтсева Г. А., Иевлев Р. В., Шепель Р. Н., Драпкина О. М.

Предиабет: распространенность, ассоциации с сердечно-сосудистыми факторами риска и вклад в выживаемость в российской популяции

34

Драпкина О. М., Зырянов С. К., Шепель Р. Н., Орлов Д. О., Рогожкина Е. А., Егоров П. В., Явелов И. С.

Метеозависимость: миф или реальность? Оценка связи между сердечно-сосудистыми заболеваниями и метеорологическими условиями по данным стационара г. Москвы

45

Гафаров В. В., Суханов А. В., Громова Е. А., Гагулин И. В., Гафарова А. В.

Депрессия, как независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, и когнитивные нарушения у лиц 25-44 лет

55

Исследования в кардиологии

Тишко В. В., Сенькина Е. И., Мешкова М. Е., Шишкевич А. Н., Менькова И. А., Беднова С. Е., Тьренко В. В.

Роль раннего повышения уровня сосудистого эндотелиального фактора роста-А после коронарного стентирования в развитии рестеноза стента с лекарственным покрытием

62

Contents

Address to the readers

Original articles

Coronary artery disease

Khudyakova A. D., Polonskaya Y. V., Shcherbakova L. V., Kuzminykh N. A., Shramko V. S., Kashtanova E. V., Ragino Yu. I.

Associations of circulating adipokines and coronary artery disease in young adults

Samorodskaya I. V., Shepel R. N., Kakorina E. P., Drapkina O. M.

Chronic coronary artery disease: aspects of recording and coding in clinical practice (results of a survey of physicians)

Myocardial infarction

Martsevich S. Yu., Afonina O. S., Zagrebelyny A. V., Sichinava D. P., Samorodskaya I. V., Avdeev Yu. V., Avdeeva I. Yu., Gvindzhiliya T. R., Kuzmina I. M., Drapkina O. M.

Comparative assessment of long-term survival of patients after primary and recurrent myocardial infarction: a data from the RIMIS registry

Cardiovascular risk factors

Balanova Yu. A., Shalnova S. A., Imaeva A. E., Kutsenko V. A., Kapustina A. V., Evstifeeva S. E., Muromtseva G. A., Ievlev R. V., Shepel R. N., Drapkina O. M.

Prediabetes: prevalence, associations with cardiovascular risk factors and contribution to survival in the Russian population

Drapkina O. M., Zyryanov S. K., Shepel R. N., Orlov D. O., Rogozhkina E. A., Egorov P. V., Yavelov I. S.

Meteoropathy: myth or reality? Assessment of the relationship between cardiovascular diseases and weather conditions according to data from a Moscow hospital

Gafarov V. V., Sukhanov A. V., Gromova E. A., Gagulin I. V., Gafarova A. V.

Depression as an independent risk factor for cardiovascular diseases and cognitive impairment in people aged 25-44 years

Research in cardiology

Tishko V. V., Senkina E. I., Meshkova M. E., Shishkevich A. N., Menkova I. A., Bednova S. E., Tyrenko V. V.

Role of early increase in vascular endothelial growth factor-A levels after coronary stenting in the development of drug-eluting in-stent restenosis

Клиника и фармакотерапия

Dunya Habeeb Shnain, Ghassan Mohammed Mahmood, Sara Omar Ahmed

Frequency of dyspnea related to intake of ticagrelor or clopidogrel in patients with chronic coronary syndrome undergoing coronary intervention

Шмидт Е. А., Пенская Т. Ю., Груздева О. В., Бернс С. А., Каретникова В. Н., Барбараш О. Л.
Длительная антикоагулянтная терапия в аспекте вторичной профилактики рецидива тромбозов легочной артерии

Клинический случай

Трошкинев Н. М., Кочергин Н. А., Ганюков И. В., Тарасов Р. С.

Intravascular ultrasound research in children with congenital heart defects: a case series
Серия клинических случаев

Обзоры литературы

Шептулина А. Ф., Голубева Ю. А., Яфарова А. А., Цориев Т. Т., Киселев А. Р., Драпкина О. М.

Hypertension and reduced bone mineral density: unexpected pathogenetic mechanisms

Шепель Р. Н., Демко В. В., Гончаров М. В., Лукьянов М. М., Марцевич С. Ю., Бернс С. А., Драпкина О. М.

Analysis of questionnaires from the perspective of hospitalization risk prediction. Systematic review

Clinic and pharmacotherapy

Dunya Habeeb Shnain, Ghassan Mohammed Mahmood, Sara Omar Ahmed

Частота одышки, связанной с приемом тикагрелора или клопидогрела, у пациентов с хроническим коронарным синдромом, перенесших коронарное вмешательство

Shmidt E. A., Penskaya T. Yu., Gruzdeva O. V., Berns S. A., Karetnikova V. N., Barbarash O. L.
Long-term anticoagulant therapy in the aspect of secondary prevention of recurrent pulmonary embolism

Clinical case

Troshkinev N. M., Kochergin N. A., Ganyukov I. V., Tarasov R. S.

Intravascular ultrasound in children with congenital heart defects: a case series

Literature reviews

Sheptulina A. F., Golubeva Yu. A., Yafarova A. A., Tsoriev T. T., Kiselev A. R., Drapkina O. M.

Hypertension and reduced bone mineral density: unexpected pathogenetic mechanisms

Shepel R. N., Demko V. V., Goncharov M. V., Lukyanov M. M., Martsevich S. Yu., Berns S. A., Drapkina O. M.

Analysis of questionnaires from the perspective of hospitalization risk prediction. Systematic review

Уважаемые читатели,

ежегодно по диагностике и лечению ишемической болезни сердца (ИБС) публикуются тысячи статей, но между различными профессиональными медицинскими обществами и научными школами нет единых подходов и критериев, как использовать коды Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), относящиеся к хронической ИБС (ХИБС). *Самородская И. В. и соавт.* изучили мнение врачей о целесообразности применения, частоте и критериях использования в практической работе (при оказании медицинской помощи и указании причины смерти) кодов МКБ-10 из группы ХИБС—I25.0, I25.1, I25.8, I25.9. Авторы констатируют, что среди практикующих врачей отсутствует согласованная интерпретация кодов ХИБС, что способствует искажению статистики заболеваемости и смертности на основе кодов МКБ-10.

Марцевич С. Ю. и соавт. провели сравнительную оценку отдаленной выживаемости пациентов, перенесших первичный и повторный инфаркт миокарда (ИМ) по данным регистра РИМИС. Показано, что при отдаленном наблюдении пациентов, перенесших острый ИМ, получавших современную терапию, риск смерти пациентов продолжает оставаться очень высоким и значительно превышает риск у пациентов, перенесших первичный ИМ.

Целью исследования *Балановой Ю. А. и соавт.* была оценка распространенности сахарного диабета 2 типа и предиабета в российской популяции в возрасте 25–64 лет, ассоциации предиабета с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний и его вклад в смертность и риск развития сердечно-сосудистых событий. Поскольку важнейшей задачей снижения бремени сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации является раннее выявление заболевания и контроль его факторов риска в популяции, то осуществление этих программ профилактики в рамках диспансеризации и профилактических осмотров играет значимую роль.

Нашим читателям будет интересна статья "Метеозависимость: миф или реальность?", в которой *коллективом авторов* проведена оценка связи между сердечно-сосудистыми заболеваниями и метеорологическими условиями по данным стационара г. Москвы. Резкие изменения температуры окружающей среды могут увеличить заболеваемость,



смертность и частоту госпитализаций. Отрицательная температура воздуха в мегаполисе ассоциирована с увеличением госпитализаций в стационар по поводу симптомных повышений артериального давления, нарушений ритма по типу фибрилляции предсердий или декомпенсации хронической сердечной недостаточности.

В систематическом обзоре *Шенеля Р. Н. и соавт.*, посвященном анализу предикторов, используемых в опросниках или анкетировании пациентов, с позиции прогностической эффективности в отношении риска госпитализации, рассмотрены фактические данные о предикторах, ассоциируемых с повышенным риском госпитализации. Авторы сообщают о необходимости проведения дополнительных исследований для валидации установленных предикторов в российской популяции.

С наступлением менопаузы у женщин заболеваемость остеопорозом и артериальной гипертензией (АГ) резко возрастает из-за снижения выработки эстрогенов. В обзоре *Шентулиной А. Ф. и соавт.* подробно описаны механизмы взаимосвязи между снижением минеральной плотности костей и АГ.

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

Ассоциации циркулирующих адипокинов и ишемической болезни сердца у лиц молодого возраста

Худякова А. Д., Полонская Я. В., Щербакова Л. В., Кузьминых Н. А., Шрамко В. С., Каштанова Е. В., Рагино Ю. И.

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ "Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук" (НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН), Новосибирск, Россия

Цель. Оценить ассоциации абдоминального ожирения (АО), адипокинов и наличие ранней ишемической болезни сердца (ИБС) у лиц молодого возраста для более глубокого понимания механизмов развития атеросклероз-ассоциированных заболеваний.

Материал и методы. Обследовано 1457 человек, в т.ч. 653 (44,8%) мужчины. Средний возраст 36,7±6,0 года. Ранняя ИБС выявлена у 46 человек, были сформированы 4 подгруппы (всего 138 человека): с ИБС и с АО, с ИБС без АО, контрольные по возрасту и полу группы: без ИБС и с АО, без ИБС и без АО.

Результаты. Показано, что шанс наличия ранней ИБС у лиц молодого возраста ассоциирован с повышением уровня холестерина, не входящего в состав липопротеинов высокой плотности (ХС нЛВП). При однофакторном анализе получено, что шанс наличия ИБС повышался на 1% при увеличении уровня адипонектина, и на 0,2% при повышении на 1 нг/мл уровня резистина. При многофакторном регрессионном анализе (в модель включались пол, возраст, окружность талии, ХС нЛВП, адипонектин и резистин) значимые ассоциации были получены для ХС нЛВП и адипонектина. На фоне АО шанс наличия ИБС повышался на 0,6% при повышении уровня PAI-1 (ингибитора активатора плазминогена 1 типа). Однако при включении в модель ХС нЛВП значимость для данного биомаркера не была достигнута.

Заключение. У лиц молодого возраста наличие ИБС ассоциировано с повышением уровней ХС нЛВП, адипонектина, резистина и PAI-1. Независимые ассоциации с ранней ИБС получены только для адипонектина, что делает данный маркер перспективным для изучения у лиц молодого возраста.

Ключевые слова: ранняя ишемическая болезнь сердца, адипонектин, резистин, PAI-1, ХС нЛВП, абдоминальное ожирение, молодой возраст.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках бюджетной темы "Изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их ранней диагностике и профилактике" (FWNR-2024-0004) и при поддержке гранта Российского научного фонда № 21-15-00022.

Поступила 26/02-2024

Рецензия получена 04/03-2024

Принята к публикации 23/04-2024



Для цитирования: Худякова А. Д., Полонская Я. В., Щербакова Л. В., Кузьминых Н. А., Шрамко В. С., Каштанова Е. В., Рагино Ю. И. Ассоциации циркулирующих адипокинов и ишемической болезни сердца у лиц молодого возраста. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(5):3965. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3965. EDN NCGYJW

Associations of circulating adipokines and coronary artery disease in young adults

Khudyakova A. D., Polonskaya Y. V., Shcherbakova L. V., Kuzminykh N. A., Shramko V. S., Kashtanova E. V., Ragino Yu. I.
Research Institute of Internal and Preventive Medicine — branch of the Institute of Cytology and Genetics. Novosibirsk, Russia

Aim. To evaluate the associations of abdominal obesity (AO), adipokines and premature coronary artery disease (CAD) in young people for a deeper understanding of the pathogenesis of atherosclerotic diseases.

Material and methods. A total of 1457 people were examined, including 653 (44,8%) men. Mean age was 36,7±6,0 years. Premature CAD was detected in 46 people, while 4 following subgroups were

formed (138 people in total): with CAD and AO; with CAD, without AO; control groups by age and sex: without CAD, with AO; without CAD, without AO.

Results. Premature CAD in young people is associated with an increase in non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C). Univariate analysis found that the probability of CAD increased by 1% with an increase in adiponectin level, and by 0,2% with an increase of 1 ng/ml in resistin level.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: alene.elene@gmail.com

[Худякова А. Д.* — к.м.н., зав. лабораторией генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, ORCID: 0000-0001-7875-1566, Полонская Я. В. — д.б.н., с.н.с. лаборатории клинических, биохимических, гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-3538-0280, Щербакова Л. В. — с.н.с. лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, ORCID: 0000-0001-9270-9188, Шрамко В. С. — к.м.н., н.с. лаборатории клинических, биохимических, гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-0436-2549, Кузьминых Н. А. — к.м.н., н.с. лаборатории клинических, биохимических, гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0001-8649-1979, Каштанова Е. В. — д.б.н., доцент, в.н.с. с. в.о. зав. лабораторией, ORCID: 0000-0003-2268-4186, Рагино Ю. И. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, руководитель, ORCID: 0000-0002-4936-8362.]

Multivariate regression analysis, including sex, age, waist circumference, non-HDL-C, adiponectin, and resistin, significant associations were obtained for non-HDL-C and adiponectin. With AO, the CAD probability increased by 0,6% with an increase in plasminogen activator inhibitor-1 level (PAI-1). However, when non-HDL-C was included in the model, significance for this biomarker was not achieved.

Conclusion. In young people, CAD is associated with increased levels of non-HDL cholesterol, adiponectin, resistin and PAI-1. Independent associations with premature CAD were obtained only for adiponectin, which makes this marker promising for study in young people.

Keywords: premature coronary artery disease, adiponectin, resistin, PAI-1, non-HDL cholesterol, abdominal obesity, young age.

Relationships and Activities. The study was carried out within the budget theme "Study of molecular genetics and molecular biological mechanisms of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their early diagnosis and prevention" (FWNR-2024-0004) and with the support of the Russian Science Foundation grant № 21-15-00022.

Khudyakova A. D.* ORCID: 0000-0001-7875-1566, Polonskaya Y. V. ORCID: 0000-0002-3538-0280, Shcherbakova L. V. ORCID: 0000-0001-9270-9188, Kuzminykh N. A. ORCID: 0000-0001-8649-1979, Shramko V. S. ORCID: 0000-0002-0436-2549, Kashtanova E. V. ORCID: 0000-0003-2268-4186, Ragino Yu. I. ORCID: 0000-0002-4936-8362.

*Corresponding author:
alene.elene@gmail.com

Received: 26/02-2024

Revision Received: 04/03-2024

Accepted: 23/04-2024

For citation: Khudyakova A. D., Polonskaya Y. V., Shcherbakova L. V., Kuzminykh N. A., Shramko V. S., Kashtanova E. V., Ragino Yu. I. Associations of circulating adipokines and coronary artery disease in young adults. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(5):3965. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3965. EDN NCGYJW

АГ — артериальная гипертензия, АО — абдоминальное ожирение, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МК — Миннесотский код, ОТ — окружность талии, САД — систолическое артериальное давление, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, ХС нЛВП — ХС, не входящий в состав ЛВП, ЭКГ — электрокардиография, GIP — глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид, GLP-1 — глюкагоноподобный пептид-1, IL-6 — интерлейкин 6, MCP-1 — моноцитарный хемоаттрактантный белок-1, OR — odds ratio (отношение шансов), PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена 1 типа, PP — панкреатический полипептид, PYY — пептид тирозин-тирозин, TNF- α — фактор некроза опухоли-альфа.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Висцеральная жировая ткань является самостоятельным гормон-продуцирующим органом, синтезирующим биологически активные вещества (адипокины).
- В мире отмечается высокая распространенность абдоминального ожирения, наличие которого ассоциировано с наличием ишемической болезни сердца.

Что добавляют результаты исследования?

- У лиц молодого возраста ранняя ишемическая болезнь сердца ассоциирована с повышением в крови уровня адипонектина, резистина и холестерина, не входящего в состав липопротеинов высокой плотности.
- У лиц молодого возраста с абдоминальным ожирением ранняя ишемическая болезнь сердца ассоциирована с повышением в сыворотке крови уровня ингибитора активатора плазминогена 1 типа.

Key messages

What is already known about the subject?

- Visceral adipose tissue is an independent hormone-producing organ synthesizing biologically active substances (adipokines).
- There is a high prevalence of abdominal obesity in the world, the presence of which is associated with coronary artery disease.

What might this study add?

- In young people, premature coronary artery disease is associated with increased blood levels of adiponectin, resistin and cholesterol, which is not part of high-density lipoproteins.
- In young people with abdominal obesity, premature coronary artery disease is associated with increased serum levels of plasminogen activator inhibitor 1.

Введение

На 2022г по данным Росстата заболеваемость сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в России составила 4928,7 тыс. случаев или 33,6 случая/1 тыс. населения. Обращает на себя внимание, что уровень смертности от ССЗ в России достаточно высок, а на долю смертей среди лиц молодого возраста приходится 75,2 случая/100 тыс. населения (данные за 2019г). Вероятнее всего, это связано с большей распространенностью среди молодого населения факторов риска ССЗ, в т.ч. абдоминаль-

ного ожирения (АО), и меньшей приверженностью к их коррекции [1]. Аналогичные данные были получены нами для молодой популяции г. Новосибирска, где отмечалась крайне высокая распространенность АО — 42,4%, наличие которого ассоциировано с целым рядом хронических неинфекционных заболеваний [2].

Традиционно считается, что ожирение является независимым фактором риска развития ССЗ, обусловленных атеросклерозом. При этом, согласно данным EUROASPIRE IV (A European Society

of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries) лишь 37,6% пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших аортокоронарное шунтирование, чрескожное коронарное вмешательство или острый коронарный синдром, страдали ожирением (индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м²). В свою очередь АО было зарегистрировано у 58,2% обследованных [3], что свидетельствует о более весомом вкладе АО в развитие и прогрессирование ССЗ. Ранее нами опубликовано, что наличие ИБС у молодого населения в большей степени ассоциировано с артериальной гипертензией (АГ) и повышением в крови уровня холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП), ХС, не входящего в состав липопротеинов высокой плотности (ХС неЛВП) и триглицеридов (ТГ), чем с наличием АО [4].

Хорошо известно, что висцеральная жировая ткань является самостоятельным гормон-продуцирующим органом, синтезирующим огромное количество биологически активных веществ. Поэтому в настоящее время многие научные коллективы уделяют большое значение изучению экспрессии адипокинов как причин развития и прогрессирования атеросклероза.

Адипокины классифицируются как провоспалительные и противовоспалительные. Обнаружено, что при АО провоспалительные адипокины повышаются за счет снижения противовоспалительных адипокинов. Данный дисбаланс способствует стойкому слабовыраженному воспалительному ответу [5]. Висцеральная жировая ткань рассматривается как связующее звено между формированием метаболических нарушений и сердечно-сосудистой патологии. Ряд исследований демонстрируют, что адипокиновый дисбаланс в значительной степени сопряжен с повышенными рисками кардиометаболических заболеваний и их осложнений [6-8].

Данные о взаимосвязи экспрессии адипокинов и возраста, пола и других параметров противоречивы. Тимофеев Ю. С. и др. в своей монографии подтверждают вклад нарушения секреции адипокинов в развитие ССЗ, в частности атеросклероз-ассоциированных, однако подчеркивается необходимость проведения большего количества исследований, в т.ч. фундаментальных, для лучшего понимания феномена "парадокса ожирения" [9].

В связи с вышесказанным выявление факторов, потенциально влияющих на течение и прогноз ИБС, продолжает оставаться актуальной проблемой, требующей дальнейшего изучения патогенетических взаимосвязей адипокинов и факторов риска ССЗ, что позволит существенно продвинуться в улучшении стратификации риска для пациентов.

Цель настоящего исследования — оценить ассоциации АО, адипокинов и наличие ранней ИБС

у лиц молодого возраста для более глубокого понимания механизмов развития атеросклероз-ассоциированных заболеваний.

Материал и методы

На базе НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН в 2013-2016гг проведено популяционное обследование населения г. Новосибирска в возрасте 25-44 лет. Скрининг включал 1457 человек, из них 653 (44,8%) мужчины и 804 (55,2%) женщины. Средний возраст обследованных составил $36,7 \pm 6,0$ года. От всех лиц было получено информированное согласие на обследование и обработку персональных данных.

Эпидемиологический диагноз ИБС ставился по валидированным эпидемиологическим (по кардиологическому опроснику Роуза) и клинико-функциональным критериям — запись электрокардиограммы (ЭКГ) с расшифровкой по Миннесотскому коду (МК). Диагноз "Определенная ИБС" ставился при наличии критериев: перенесенный крупноочаговый инфаркт миокарда (ЭКГ с МК), стенокардия напряжения (опросник Роуза), ишемические изменения на ЭКГ без гипертрофии левого желудочка (ЭКГ с МК), нарушения ритма и проводимости (ЭКГ с МК).

АГ регистрировали при систолическом артериальном давлении (САД) ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолическом артериальном давлении (ДАД) ≥ 90 мм рт.ст.

Расчет ИМТ проводился по формуле: масса тела (кг), деленная на квадрат роста (м²). Повышенным ИМТ считали ≥ 25 кг/м². АО регистрировали по данным измерения окружности талии (ОТ): у мужчин >94 см, у женщин >80 см.

Курящими считались лица, выкуривающие хотя бы одну сигарету в сут.

Однократное взятие крови из локтевой вены проводилось натощак через 12 ч после приема пищи. Показатели в крови липидного профиля, глюкозы и креатинина измеряли энзиматическим методом с использованием стандартных реактивов ThermoFisher на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30i (Финляндия). Пересчет глюкозы сыворотки крови в глюкозу плазмы крови осуществлялся по формуле: глюкоза плазмы (ммоль/л) = $-0,137 + 1,047 \times$ глюкоза сыворотки (ммоль/л). Повышенным уровнем в крови ХС ЛНП считали $\geq 3,0$ ммоль/л, повышенным уровнем в крови ХС неЛВП считали $\geq 3,4$ ммоль/л, повышенным уровнем в крови ТГ считали $\geq 1,7$ ммоль/л.

Ранняя ИБС была выявлена у 46 человек. Для анализа на основании выявленной ранней ИБС были сформированы 4 подгруппы обследованных лиц, включенных в настоящее исследование (контрольные группы подбирались методом случайных чисел с учетом пола и возраста). Всего в анализ вошли 138 человек:

- 1) лица с ИБС и с АО — 24 человека (мужчин — 8, женщин — 16),
- 2) лица с ИБС без АО — 22 человека (мужчин — 11, женщин — 11),
- 3) контрольные по возрасту и полу лица без ИБС и с АО — 35 человека (мужчин — 19, женщин — 16),
- 4) контрольные по возрасту и полу лица без ИБС и без АО — 57 человек (мужчин — 19, женщин — 38).

Методом мультиплексного анализа на мультиплексном анализаторе Milliplex (Merck, Millipore) с использова-

Таблица 1

Клиническая и антропометрическая характеристика обследованных подгрупп, Ме [Q25; Q75]

Показатель	Лица без ИБС, n=92		Лица с ИБС, n=46	
	Без АО	С АО	Без АО	С АО
Возраст, лет	38,8 [32,7; 43,1]	40,3 [35,9; 43,7]	38,2 [31,7; 41,6]	41,8 [38,6; 44,6]
p	0,410		0,010	
САД, мм рт.ст.	117,5 [109,0; 122,0]	123,0 [112,3; 137,8]	111,8 [104,0; 130,0]	128,0 [110,6; 153,9]
p	0,019		0,059	
ДАД, мм рт.ст.	77,5 [71,5; 81,5]	80,0 [72,3; 89,8]	76,8 [68,8; 81,6]	83,8 [74,4; 96,6]
p	0,171		0,017	
ФА, ч/нед.	1,0 [0,0; 3,0]	0,0 [0,0; 2,0]	1,5 [0,0; 4,0]	0,0 [0,0; 1,9]
p	0,333		0,239	
ЧСС, уд./мин	73,0 [68,0; 80,0]	76,0 [68,3; 80,8]	66,5 [62,5; 80,0]	74,5 [60,0; 81,8]
p	0,616		0,088	
ИМТ, кг/м ²	23,6 [20,8; 26,1]	30,0 [28,2; 33,2]	23,1 [20,3; 24,6]	28,4 [25,2; 32,8]
p	0,001		0,001	
ОТ, см	79,0 [73,0; 90,0]	97,0 [89,5; 105,0]	79,5 [68,6; 82,5]	95,0 [85,8; 101,3]
p	0,001		0,001	
ХС ЛНП, ммоль/л	2,9 [2,3; 3,6]	3,1 [2,6; 3,7]	3,0 [2,3; 3,6]	3,3 [2,9; 4,2]
p	0,419		0,037	
ХС неЛВП, ммоль/л	3,5 [2,6; 4,2]	3,7 [3,1; 4,3]	3,4 [2,7; 3,9]	4,2 [3,5; 5,1]
p	0,144		0,005	
ТГ, ммоль/л	0,8 [0,6; 1,1]	1,1 [0,9; 1,6]	0,8 [0,6; 1,0]	1,4 [0,7; 2,4]
p	0,004		0,002	
Общий ХС, ммоль/л	4,8 [4,2; 5,3]	4,9 [4,3; 5,5]	4,8 [3,9; 5,3]	5,5 [4,7; 6,5]
p	0,341		0,006	
ХС ЛВП, ммоль/л	1,3 [1,1; 1,5]	1,2 [1,0; 1,3]	1,2 [1,1; 1,5]	1,1 [1,03; 1,5]
p	0,112		0,582	

Примечание: АО — абдоминальное ожирение, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОТ — окружность талии, САД — систолическое артериальное давление, ТГ — триглицериды, ФА — физическая активность, ХС — холестерин, ХС неЛВП — ХС, не входящий в состав ЛВП, ЧСС — частота сердечных сокращений.

нием панели Human Metabolic Hormone V3 (MILLIPLEX) определяли уровни амилина, С-пептида, грелина, глюкозозависимого инсулилотропного полипептида (GIP), глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1), глюкагона, интерлейкина 6 (ИЛ-6), инсулина, лептина, моноцитарного хемотаксического фактора 1 (MCP-1), панкреатического полипептида (PP), фактора некроза опухоли альфа (TNF- α). Для определения уровней адипонектина, адипсина, липокалина-2, ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1) и резистина использовалась панель Human Adipokine Magnetic Bead Panel 1.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программного пакета SPSS (версия 13.0). Нормальность распределения проверялась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Данные представлены для категориальных переменных в виде абсолютных и относительных значений — n (%), в случае непрерывных переменных — в виде медианы (Ме) и интерквартильного размаха [Q25; Q75]. Для сравнения двух независимых выборок использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения долей использовался критерий χ^2 Пирсона. Ассоциации оценивались с помощью множественного логистического регрессионного анализа, выполненного при следующих условиях: зависимая переменная, является

дихотомической: наличие/отсутствие ИБС; независимость наблюдений; отсутствие мультиколлинеарности, т.е. ситуаций, когда независимые переменные сильно коррелируют друг с другом ($r > 0,7$); линейная зависимость между каждой независимой переменной и логарифмом отношения шансов (odds ratio, OR) (логарифмические коэффициенты); независимость остатков. Результаты множественного логистического регрессионного анализа были представлены как OR и 95% доверительный интервал (ДИ) для OR. Критический уровень значимости нулевой гипотезы (p) был принят равным 0,05.

Исследование выполнено в рамках бюджетной темы "Изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их ранней диагностике и профилактики" (FWNR-2024-0004) и при поддержке гранта Российского научного фонда № 21-15-00022, и одобрено локальным Этическим комитетом протокол № 167 от 26.11.2019.

Результаты

Лица с ИБС и АО были старше чем лица без АО, имели более высокие показатели ДАД, а так-

Таблица 2

Отношение шансов наличия ИБС, связанное с факторами риска ИБС, у всех обследованных лиц (n=138)

Показатели и факторы риска ИБС	OR	95% ДИ	p
Возраст на 1 год	1,003	0,933-1,078	0,942
Пол, мужской vs женский	0,920	0,406-2,086	0,842
ОТ на 1 см	0,949	0,916-0,983	0,051
САД на 1 мм рт.ст.	1,012	0,990-1,034	0,295
ХС неЛВП на 1 ммоль/л	1,015	1,004-1,025	0,005

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ДИ — доверительный интервал, ОТ — окружность талии, OR — odds ratio (отношение шансов), САД — систолическое артериальное давление, ХС неЛВП — холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности.

Таблица 3

Уровни исследованных адипокинов при ИБС, Ме [Q25; Q75]

Адипокины	Лица без ИБС (n=92)	Лица с ИБС (n=46)	p
Амилин, пг/мл	6,6 [3,2; 13,3]	14,1 [5,2; 18,6]	0,046
Грелин, пг/мл	22,7 [13,5; 62,0]	54,4 [26,3; 95,9]	0,024
GIP, пг/мл	27,2 [16,4; 47,9]	30,2 [23,0; 58,8]	0,196
GLP-1, пг/мл	233,8 [174,1; 414,2]	345,4 [148,0; 542,2]	0,504
Глюкагон, пг/мл	9,6 [4,9; 19,4]	16,4 [8,5; 36,2]	0,027
Адипонектин, мкг/мл	36,0 [26,1; 86,9]	121,3 [38,6; 137,7]	0,008
Адипсин, мкг/мл	10,5 [6,2; 14,3]	12,1 [8,4; 14,4]	0,186
Липокалин-2, нг/мл	372,6 [222,9; 626,5]	486,7 [297,5; 1120,7]	0,109
РАI-1, нг/мл	21,8 [15,3; 29,7]	25,7 [14,9; 29,8]	0,384
Резистин, нг/мл	108,6 [14,7; 237,4]	327,6 [85,1; 664,0]	0,008
IL-6, пг/мл	1,3 [0,7; 2,8]	1,7 [0,8; 6,4]	0,205
Инсулин, пг/мл	446,0 [296,0; 646,6]	406,9 [360,4; 859,1]	0,697
Лептин, пг/мл	4,9 [1,7; 12,9]	5,5 [1,8; 9,8]	0,599
МСР-1, пг/мл	231,2 [151,2; 309,9]	211,3 [146,1; 293,7]	0,529
РР, пг/мл	46,3 [25,3; 80,5]	59,4 [20,2; 107,4]	0,467
РYY, пг/мл	46,6 [36,5; 67,6]	48,6 [29,8; 83,7]	0,595
Секретин, пг/мл	21,9 [15,8; 39,9]	22,3 [18,7; 99,2]	0,551
TNF-α, пг/мл	4,5 [2,9; 6,4]	4,1 [3,1; 6,3]	0,810
С-пептид, нг/мл	1,0 [0,4; 1,5]	0,9 [0,6; 1,8]	0,360

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, РАI-1 — ингибитор активатора плазминогена 1 типа, IL-6 — интерлейкин 6, МСР-1 — моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, TNF-α — фактор некроза опухоли-альфа, GIP — глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид, РР — панкреатический полипептид, GLP-1 — глюкагоноподобный пептид-1, РYY — пептид тирозин-тирозин.

же имели более высокие показатели липидов крови: при АО уровни ХС ЛНП, ТГ, общего ХС и ХС неЛВП были выше по сравнению с лицами без АО. В свою очередь, в контрольной группе достоверные различия были получены только по уровням ТГ и по САД между лицами с АО и без АО (таблица 1).

У лиц с ИБС и АО чаще чем у лиц без АО регистрировались избыточная масса тела и ожирение (79,2 vs 15,8%, p=0001), АГ (41,7 vs 9,1%, p=0,012), повышенный уровень ХС неЛВП (83,3 vs 50%, p=0,016). Гипертриглицеридемия регистрировалась только при наличии АО (в 26,3% случаев, у мужчин — 19,6%, у женщин — 25,0%). У мужчин с ранней ИБС и АО также чаще чем без АО регистрировались избыточная масса тела и ожирение (87,5 vs 18,2%, p=003), АГ (87,5 vs 9,1%, p=0,001), повышенный уровень ХС

неЛВП (100 vs 45,5%, p=0,012). У женщин с ранней ИБС достоверные различия между лицами с АО и без АО были получены только для частоты избыточной массы тела и ожирения (75 vs 9,1%, p=0,001).

При выполнении многофакторного регрессионного анализа, было получено, что шанс наличия ранней ИБС у лиц молодого возраста увеличивался при повышении ХС неЛВП на 1 ммоль/л на 1,5% (таблица 2).

Следующим этапом исследования было изучение концентрации адипокинов у лиц с ИБС и без нее. Получено, что у лиц с ранней ИБС в 2,1 раза выше уровень амилина, в 2,4 раза выше уровень грелина, в 1,7 раз выше уровень глюкагона и более чем в 3 раза выше уровни адипонектина и резистина по сравнению с лицами без ИБС (таблица 3).

Результаты регрессионного анализа связи адипокинов с шансом наличия ИБС

Показатель	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	Exp B	95% ДИ	p	Exp B	95% ДИ	p
Возраст на 1 год	–	–	–	1,032	0,989-1,185	0,656
Пол, муж vs жен	–	–	–	0,273	0,058-1,279	0,099
ОТ на 1 см	–	–	–	1,004	0,944-1,068	0,906
ХС неЛВП на 1 ммоль/л	–	–	–	1,026	1,005-1,046	0,013
Амилин на 1 пг/мл	1,027	0,970-1,088	0,360	–	–	–
Грелин на 1 пг/мл	1,001	0,997-1,005	0,723	–	–	–
GIP на 1 пг/мл	1,003	0,994-1,012	0,567	–	–	–
GLP-1 на 1 пг/мл	1,001	0,999-1,003	0,389	–	–	–
Глюкагон на 1 пг/мл	1,025	0,996-1,054	0,088	–	–	–
Адипонектин на 1 мкг/мл	1,010	1,002-1,018	0,019	1,014	1,002-1,026	0,027
Адипсин на 1 мкг/мл	1,035	0,966-1,108	0,328	–	–	–
Липокалин-2 на 1 нг/мл	1,000	1,0001-1,001	0,346	–	–	–
РАI-1 на 1 нг/мл	1,020	0,982-1,058	0,306	–	–	–
Резистин на 1 нг/мл	1,002	1,000-1,004	0,019	1,002	1,000-1,005	0,065
IL-6 на 1 пг/мл	0,997	0,979-1,015	0,744	–	–	–
Инсулин на 1 пг/мл	1,000	0,999-1,002	0,408	–	–	–
Лептин на 1 пг/мл	1,000	0,999-1,001	0,253	–	–	–
MCP-1 на 1 пг/мл	0,997	0,992-1,002	0,201	–	–	–
PP на 1 пг/мл	1,000	0,991-1,010	0,933	–	–	–
PYY на 1 пг/мл	1,005	0,991-1,019	0,509	–	–	–
Секретин на 1 пг/мл	1,001	0,999-1,003	0,507	–	–	–
TNF-α на 1 пг/мл	1,001	0,851-1,177	0,992	–	–	–
C-пептид на 1 нг/мл	1,146	0,674-1,950	0,615	–	–	–

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ХС неЛВП — холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности, РАI-1 — ингибитор активатора плазминогена 1 типа, IL-6 — интерлейкин 6, MCP-1 — моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, TNF-α — фактор некроза опухоли-альфа, GIP — глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид, PP — панкреатический полипептид, GLP1 — глюкагоноподобный пептид-1, PYY — пептид тирозин-тирозин, Exp B — экспонента.

У лиц без ИБС при АО в 1,7 раз выше чем без АО уровень GLP-1, в 1,5 раза выше адипсин и липокалин-2, в 4 раза выше резистин, в 2,3 раза выше IL-6, в 1,7 раз выше инсулин, в 6 раз выше лептин, в 1,4 раз выше TNF-α, в 1,9 раз выше C-пептид (рисунок 1). Не было получено различий по уровням амилина, грелина, GIP, глюкагона, адипонектина, РАI-I, MCP-1, PP, пептид тирозин-тирозин (PYY) и секретина.

У лиц с ИБС в свою очередь также при АО в 1,4 раз выше, чем без АО уровень адипсина, в 6,3 раз выше лептин, в 2,8 раз выше C-пептид (рисунок 2). Не было получено различий по уровням амилина, грелина, GIP, глюкагона, адипонектина, РАI-I, MCP-1, PP, PYY, GLP-1, липокалина-2, TNF-α и секретина.

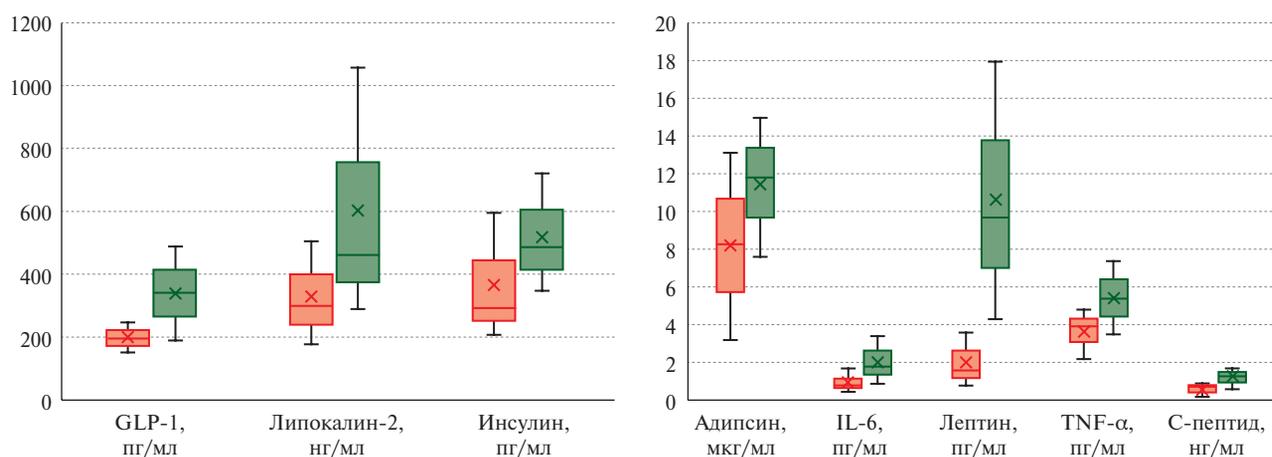
Следующим этапом исследования было включение изучаемых адипокинов в логистический регрессионный анализ. При однофакторном анализе оценки шанса наличия ИБС у лиц молодого возраста со стандартизацией по полу, возрасту и ОТ получено, что шанс наличия ИБС повышался на 1% при увеличении уровня адипонектина

на 1 мкг/л, и на 0,2% при повышении на 1 нг/мл уровня резистина. При включении уровней данных биомолекул в многофакторную модель значимые ассоциации были получены для ХС неЛВП и адипонектина (таблица 4).

Другие ассоциации были получены при оценке шанса наличия ИБС на фоне АО. Шанс наличия ИБС повышался на 5,9% при повышении уровня РАI-1 на 1 нг/мл. Однако при включении в модель ХС неЛВП значимость для данного биомаркера не была достигнута (таблица 5).

Обсуждение

В молодой популяции бóльший вклад в развитие ИБС вносит не столько "традиционное" повышение уровня ХС ЛНП, сколько повышение уровня ХС неЛВП, который включает в себя все аполипептиды В-содержащие липопротеины плазмы крови. Этот факт находит подтверждение в ряде когортных исследований, где были обнаружены ассоциации повышенного уровня ХС неЛВП и смертности от ССЗ [10-12]. Однако, учитывая высокую вариабельность среднепопуляционных значений



Лица без ИБС

Без АО
С АО

Рис. 1 Уровни исследованных адипокинов у лиц без ИБС на фоне АО и без него.

Примечание: АО — абдоминальное ожирение, ИБС — ишемическая болезнь сердца, IL-6 — интерлейкин 6, TNF-α — фактор некроза опухоли-альфа, GLP1 — глюкагоноподобный пептид-1.

Таблица 5

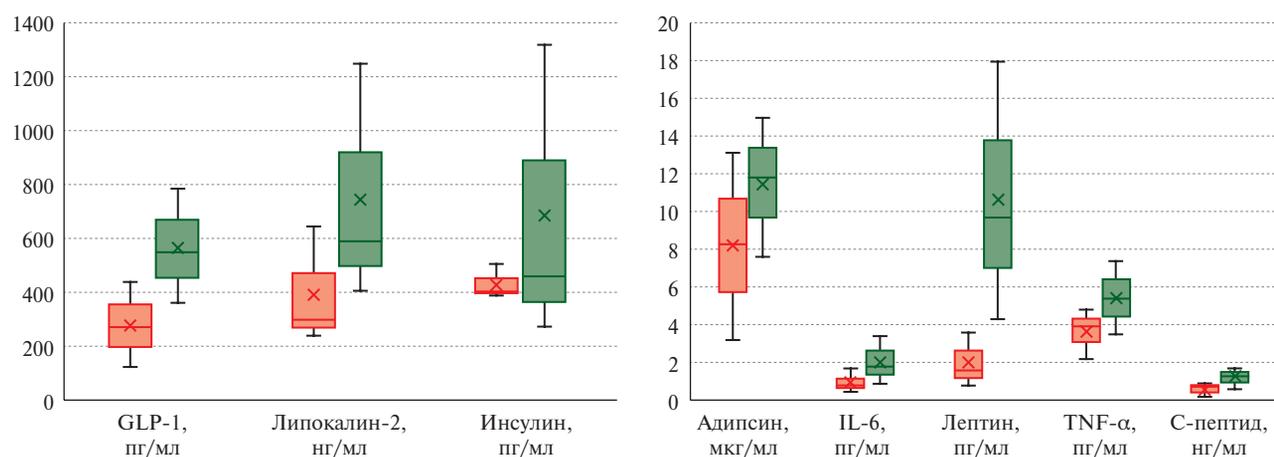
Результаты регрессионного анализа связи адипокинов с шансом наличия ИБС на фоне АО

Показатель	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	Exp B	95% ДИ	p	Exp B	95% ДИ	p
Возраст на 1 гол	—	—	—	1,360	0,929-1,992	0,114
Пол, муж vs жен	—	—	—	1,628	0,169-15,658	0,673
ХС неЛВП на 1 ммоль/л	—	—	—	1,033	1,004-1,063	0,027
Амилин на 1 пг/мл	1,031	0,950-1,118	0,464	—	—	—
Грелин на 1 пг/мл	0,998	0,989-1,006	0,588	—	—	—
GIP на 1 пг/мл	1,001	0,986-1,016	0,903	—	—	—
GLP-1 на 1 пг/мл	1,001	0,998-1,004	0,557	—	—	—
Глюкагон на 1 пг/мл	1,004	0,965-1,043	0,858	—	—	—
Адипонектин на 1 мкг/мл	1,005	0,996-1,015	0,264	—	—	—
Адипсин на 1 мкг/мл	1,067	0,960-1,185	0,230	—	—	—
Липокалин-2 на 1 нг/мл	1,000	0,999-1,001	0,548	—	—	—
РАI-1 на 1 нг/мл	1,059	1,002-1,120	0,044	1,046	0,978-1,120	0,189
Резистин на 1нг/мл	1,001	0,999-1,003	0,345	—	—	—
IL-6 на 1 пг/мл	0,992	0,900-1,093	0,866	—	—	—
Инсулин на 1 пг/мл	1,000	0,999-1,002	0,585	—	—	—
Лептин на 1 пг/мл	1,000	0,999-1,0001	0,251	—	—	—
МСП-1 на 1 пг/мл	0,998	0,993-1,004	0,595	—	—	—
РР на 1 пг/мл	0,997	0,985-1,010	0,657	—	—	—
РУУ на 1 пг/мл	1,004	0,987-1,022	0,635	—	—	—
Секретин на 1 пг/мл	1,001	0,999-1,003	0,343	—	—	—
TNF-α на 1 пг/мл	0,914	0,733-1,139	0,423	—	—	—
С-пептид на 1 нг/мл	1,264	0,642-2,490	0,498	—	—	—

Примечание: ДИ — доверительный интервал, РАI-1 — ингибитор активатора плазминогена 1 типа, IL-6 — интерлейкин 6, МСП-1 — моноцитарный хемотрактантный протеин-1, TNF-α — фактор некроза опухоли-альфа, GIP — глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид, РР — панкреатический полипептид, GLP-1 — глюкагоноподобный пептид-1, РУУ — пептид тирозин-тирозин, Exp B — экспонента.

ХС неЛВП в разных странах [13], говорить о широком применении данного показателя для стратификации риска развития ССЗ в настоящее время видится не совсем корректным.

Учитывая установленные связи между адипонектином и инсулинорезистентностью, ожирением и дислипидемией [14], логично предположить, что повышение уровня адипонектина должно играть за-



Лица с ИБС

■ Без АО

■ С АО

Рис. 2 Уровни исследованных адипокинов у лиц с ИБС на фоне АО и без него.

Примечание: АО — абдоминальное ожирение, ИБС — ишемическая болезнь сердца, IL-6 — интерлейкин 6, TNF-α — фактор некроза опухоли-альфа, GLP-1 — глюкагоноподобный пептид-1.

щитную роль против ИБС. Действительно, в ряде исследований продемонстрировано, что снижение уровня адипонектина в плазме крови ассоциировано с ИБС [15] и с неблагоприятными исходами [16]. Однако, метаанализ Yang L, et al., показал, что повышенный уровень адипонектина является независимым предиктором сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин у пациентов с ИБС (12 исследований, включавших 10974 пациента с ИБС) [17]. В исследовании Гавриловой Н. Е. и др. у лиц с коронарным атеросклерозом более высокие показатели адипонектина также регистрировались при более неблагоприятном метаболическом профиле — у лиц с сахарным диабетом 2 типа уровень адипонектина был выше, чем у лиц без сахарного диабета 2 типа [18]. Наши данные также демонстрируют, что повышение уровня адипонектина независимо от других факторов риска ассоциировано с наличием ранней ИБС у лиц молодого возраста. При этом примечательно, что данные ассоциации не были получены у лиц с АО.

Ранее было показано, что уровень резистина может выступать в качестве маркера стратификации риска неблагоприятного течения ИБС у пациентов, перенесших коронарное стентирование [19]. В исследовании Niaz S, et al. показано, что уровень резистина в сыворотке выше у пациентов с АГ и ИБС по сравнению с лицами без ИБС, но с АГ и контрольной группой [20]. Это наталкивает на мысль о независимых ассоциациях циркулирующего резистина и ИБС. Этот факт находит подтверждение в исследовании Заковряшиной И. Н. и др., где мужчины, перенесшие инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST с избыточной массой тела, имели повышенный уровень резистина в крови, который значительно

снижался через год наблюдения, но при этом оставался значимо выше по сравнению со здоровыми добровольцами [21]. По нашим данным при однофакторном регрессионном анализе со стандартизацией по возрасту, полу и ОТ, резистин был ассоциирован с ранней ИБС, однако, при включении в модель адипонектина и ХС неЛВП, значимость пропадала. Так же, как и для адипонектина, не было получено ассоциаций резистина и ИБС у лиц с АО.

Фундаментальное исследование, выполненное на артериях, пораженных атеросклерозом, подтвердило значительно более высокий уровень матричной рибонуклеиновой кислоты PAI-1 в сосудах с сильно выраженным атеросклерозом по сравнению с нормальными или слабо пораженными артериями [22]. Кроме того, существует гипотеза о том, что повышенная экспрессия PAI-1 в атероме может способствовать разрыву бляшки из-за более низкого клеточного компонента фиброзной шапочки [23]. Результаты исследования, проведенного в Японии, показали, что уровень PAI-1 ассоциирован с дисфункцией эндотелия коронарных артерий, связанных с зоной инфаркта, и с прогрессирующей дисфункцией пораженной инфарктом области левого желудочка [24]. Кроме этого, в ряде исследований были продемонстрированы независимые связи между уровнем PAI-1 и компонентами метаболического синдрома, в частности ИМТ и ОТ [25-27]. В исследовании Bilgic Gazioglu S, et al. были сделаны выводы, что сывороточные уровни PAI-1 были значительно выше у пациентов с ожирением и ИБС по сравнению с пациентами с ожирением без ИБС [28]. По нашим данным PAI-1 ассоциирован с ИБС только при наличии у обследуемых АО, но, как и для резистина, при включении в модель ХС неЛВП, значимость пропадает.

Заключение

У лиц молодого возраста наличие ИБС ассоциировано с повышенным уровнем ХС нЛВП, который отражает концентрацию в плазме атерогенных фракций липопротеинов. При этом вклад АО в наличие ИБС у лиц молодого возраста во многом определяется секреторной активностью жировой ткани. Из изученных адипокинов ассоциации с ранней ИБС были получены для адипонектина, резистина и PAI-1. Однако независимые ассоциации с ранней ИБС получены только для адипонектина,

что делает данный маркер перспективным для изучения у лиц молодого возраста.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках бюджетной темы "Изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их ранней диагностике и профилактике" (FWNR-2024-0004) и при поддержке гранта Российского научного фонда № 21-15-00022.

Литература/References

- Krzysztozek J, Laudańska-Krzemińska I, Bronikowski M. Assessment of epidemiological obesity among adults in EU countries. *Ann Agric Environ Med.* 2019;26(2):341-9. doi:10.26444/aaem/97226.
- Ragino Yul, Khudyakova AD, Striukova EV, et al. Prevalence of diseases and pathological conditions in young people under 45 years of age with abdominal obesity in Siberia. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2021;20(4):39-48. (In Russ.) Рагино Ю. И., Худякова А. Д., Стрюкова Е. В. и др. Распространенность заболеваний и патологических состояний у молодых людей до 45 лет с абдоминальным ожирением в Сибири. *Бюллетень сибирской медицины.* 2021;20(4):39-48. doi:10.20538/1682-0363-2021-4-39-48.
- EUROASPIRE Investigators. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(6):636-48. doi:10.1177/2047487315569401.
- Ragino Yul, Kuzminykh NA, Oblaukhova VI, et al. Risk factor profile in young adults with early coronary artery disease and abdominal obesity. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2020;9(2):64-73. (In Russ.) Рагино Ю. И., Кузьминых Н. А., Облаухова В. И. и др. Характеристика факторов риска у молодых людей с ранней ишемической болезнью сердца на фоне абдоминального ожирения. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2020;9(2):64-73. doi:10.17802/2306-1278-2020-9-2-64-73.
- Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, et al. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol.* 2011;11(2):85-97. doi:10.1038/nri2921.
- Ha EE, Bauer RC. Emerging Roles for Adipose Tissue in Cardiovascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38(8):e137-44. doi:10.1161/ATVBAHA.118.311421.
- Carbone S, Canada JM, Billingsley HE, et al. Obesity paradox in cardiovascular disease: where do we stand? *Vasc Health Risk Manag.* 2019;15:89-100. doi:10.2147/VHRM.S168946.
- Dutheil F, Gordon BA, Naughton G, et al. Cardiovascular risk of adipokines: a review. *J Int Med Res.* 2018;46(6):2082-95. doi:10.1177/0300060517706578.
- Timofeev YuS, Dzhioeva ON, Drapkina OM. Biological markers in obesity: fundamental and clinical and laboratory aspects. Monograph. M.: FSBI "NMIC TPM" Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow: ROPNIZ, LLC "Silicea-Polygraph", 2024, p. 108. (In Russ.) Тимофеев Ю. С., Джиоева О. Н., Драпкина О. М. Биологические маркеры при ожирении: фундаментальные и клинико-лабораторные аспекты. Монография. М.: ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, М.: РОПНИЗ, ООО "Силицея-Полиграф", 2024, 108 с. ISBN: 978-5-6050540-9-2. doi:10.15829/ROPNIZ-t1-2024.
- Huang Y, Yan MQ, Zhou D, et al. The U-shaped association of non-high-density lipoprotein cholesterol with all-cause and cardiovascular mortality in general adult population. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1065750. doi:10.3389/fcvm.2023.1065750.
- Cheng Q, Liu XC, Chen CL, et al. The U-Shaped Association of Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels With All-Cause and Cardiovascular Mortality Among Patients With Hypertension. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:707701. doi:10.3389/fcvm.2021.707701.
- Abdullah SM, Defina LF, Leonard D, et al. Long-Term Association of Low-Density Lipoprotein Cholesterol With Cardiovascular Mortality in Individuals at Low 10-Year Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Circulation.* 2018;138(21):2315-25. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034273.
- Nikitin YP, Makarenkova KV, Maljutina SK, et al. Blood Lipid Parameters In Populations of Russia, Poland And Czech Republic: The Napiee Study. *Kardiologia.* 2015;55(5):34-9. (In Russ.) Никитин Ю. П., Макаренкова К. В., Малютина С. К. и др. Липидные параметры крови в российской, польской и чешской популяциях: The Napiee Study. *Кардиология.* 2015;55(5):34-9. doi:10.18565/cardio.2015.5.34-39.
- Petrenko YV, Gerasimova KS, Novikova VP. Biological and pathophysiological role of adiponectin. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2019;10(2):83-7. (In Russ.) Петренко Ю. В., Герасимова К. С., Новикова В. П. Биологическая и патофизиологическая значимость адипонектина. *Педиатр.* 2019;10(2):83-7. doi:10.17816/PED10283-87.
- Diah M, Lelo A, Lindarto D, et al. Plasma Concentrations of Adiponectin in Patients with Coronary Artery Disease and Coronary Slow Flow. *Acta Med Indones.* 2019;51(4):290-5.
- Polyakova EA. Low level of adiponectin in the blood as a risk factor for severe coronary heart disease. *Atherosclerosis and Dyslipidemia.* 2022;1(46):47-56. (In Russ.) Полякова Е. А. Низкий уровень адипонектина в крови как фактор риска тяжелого течения ишемической болезни сердца. *Атеросклероз и Дислипидемии.* 2022;1(46):47-56. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2022.01.0005.
- Yang L, Li B, Zhao Y, et al. Prognostic value of adiponectin level in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis.* 2019;18(1):227. doi:10.1186/s12944-019-1168-3.
- Gavrilova NE, Metelskaya VA, Boytsov SA, et al. Markers of visceral adipose tissue metabolic abnormalities in patients with coronary atherosclerosis in relation to the presence of type 2 diabetes mellitus. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2015;87(10):31-6. (In Russ.) Гаврилова Н. Е., Метельская В. А., Бойцов С. А. и др. Маркеры нарушения метаболизма висцеральной жировой ткани у пациентов с коронарным атеросклерозом в зависимости от на-

- личия сахарного диабета 2-го типа. Терапевтический архив. 2015;87(10):31-6. doi:10.17116/terarkh2015871031-36.
19. Teplyakov AT, Akhmedov SD, Suslova TY, et al. Influence of resistin on the course of ischemic heart disease in patients with type 2 diabetes mellitus. Bulletin of Siberian Medicine. 2015; 14(5):73-82. (In Russ.) Тепляков А. Т., Ахмедов Ш. Д., Суслова Т. Е. и др. Влияние резистина на течение ишемической болезни сердца у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Бюллетень сибирской медицины. 2015;14(5):73-82. doi:10.20538/1682-0363-2015-5-73-82.
20. Niaz S, Latif J, Hussain S. Serum resistin: A possible link between inflammation, hypertension and coronary artery disease. Pak J Med Sci. 2019;35(3):641-6. doi:10.12669/pjms.35.3.274.
21. Zakovryashina IN, Khaisheva LA, Shlyk SV. Study of the level of resistin and lipid profile in patients with myocardial infarction with ST segment elevation, results of annual follow-up. The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2022;4(45):51-8. (In Russ.) Заковряшина И. Н., Хаишева Л. А., Шлык С. В. Изучение уровня резистина и липидного профиля у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, результаты годового наблюдения. Атеросклероз и дислипидемии. 2022;4(45):51-8. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2021.04.0006.
22. Schneiderman J, Sawdey MS, Keeton MR, et al. Increased type 1 plasminogen activator inhibitor gene expression in atherosclerotic human arteries. Proc Natl Acad Sci U S A. 1992;89(15):6998-7002. doi:10.1073/pnas.89.15.6998.
23. Schneider DJ, Hayes M, Wadsworth M, et al. Attenuation of neointimal vascular smooth muscle cellularity in atheroma by plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1). J Histochem Cytochem. 2004;52(8):1091-9. doi:10.1369/jhc.4A6260.2004.
24. Shimizu T, Uematsu M, Yoshizaki T, et al. Myocardial Production of Plasminogen Activator Inhibitor-1 is Associated with Coronary Endothelial and Ventricular Dysfunction after Acute Myocardial Infarction. J Atheroscler Thromb. 2016;23(5):557-66. doi:10.5551/jat.32300.
25. Barnard SA, Pieters M, Nienaber-Rousseau C, et al. Degree of obesity influences the relationship of PAI-1 with body fat distribution and metabolic variables in African women. Thromb Res. 2016;146:95-102. doi:10.1016/j.thromres.2016.09.003.
26. Barbato A, Iacone R, Tarantino G, et al. Olivetti Heart Study Research Group. Relationships of PAI-1 levels to central obesity and liver steatosis in a sample of adult male population in southern Italy. Intern Emerg Med. 2009;4(4):315-23. doi:10.1007/s11739-009-0240-9.
27. Landin K, Stigendal L, Eriksson E, et al. Abdominal obesity is associated with an impaired fibrinolytic activity and elevated plasminogen activator inhibitor-1. Metabolism. 1990;39(10):1044-8. doi:10.1016/0026-0495(90)90164-8.
28. Gazioglu SB, Akan G, Atalar F, et al. PAI-1 and TNF- α profiles of adipose tissue in obese cardiovascular disease patients. Int J Clin Exp Pathol. 2015;8(12):15919-25.

Хронические формы ишемической болезни сердца: особенности учета и кодирования в клинической практике (результаты анкетирования врачей)

Самородская И. В.^{1,2}, Шепель Р. Н.^{2,3}, Какорина Е. П.^{1,4}, Драпкина О. М.^{2,3}

¹ГБУЗ МО "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского". Москва;

²ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России.

Москва; ³ФГБОУ ВО "Российский университет медицины" Минздрава России. Москва; ⁴Институт лидерства и управления

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

Цель. Изучить мнение врачей о целесообразности применения, частоте и критериях использования в практической работе (при оказании медицинской помощи и указании причины смерти) кодов Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10) из группы хронической ишемической болезни сердца (ХИБС) — I25.0, I25.1, I25.8, I25.9.

Материал и методы. Исследование проведено в период 27.02.2024–11.03.2024 в формате одномоментного исследования на сплошной выборке медицинских работников, изъявивших желание принять участие в анонимном анкетировании в качестве респондентов. Анкета состояла из вводной, паспортной и основной частей, которую составили 19 вопросов, посвященных различным аспектам кодирования ХИБС на приеме и при заполнении медицинского свидетельства о смерти. В настоящей статье представлены результаты анкетирования кардиологов (группа 1) и терапевтов/врачей общей практики/семейных врачей (группа 2). Для сравнения двух групп по номинальному признаку использовался тест χ^2 . Тест Фридмана использовался для проверки гипотезы о случайности выбора ответов врачей на поставленные вопросы об использовании разных кодов ХИБС. Для оценки согласованности мнения врачей использовался тест Кендалла. Расчёты проводились с использованием электронных таблиц Microsoft Office Excel 2021 и SPSS-26.0.

Результаты. В опросе приняли участие 883 врача из 47 субъектов РФ. Половина опрошенных посчитали, что между кодами I25.0, I25.1, I25.8, I25.9 есть различия и они необходимы для статистического учета. Несмотря на то, что кардиологи (59,2%) реже, чем терапевты/врачи общей практики/семейные врачи (65,9%) считали, что один или несколько из 4-х анализируемых кодов можно использовать только на основании факторов риска, различия не достигли статистической значимости ($p=0,1$). Необходимость подтверждения ХИБС с помощью лабораторных и инструментальных методов исследования варьировала от 57,3% для кода I25.9 до 83,1% для кода I25.1. В случае смерти пациента от ХИБС почти треть опрошенных не видят различий между 4-мя указанными кодами, но готовы применять их в разных "клинических ситуациях". 14,6% ответили, что при заполнении медицинских свидетельств

о смерти они не стали бы использовать ни один из 4-х указанных кодов. Отсутствует согласованность мнения врачей относительно использования кодов в клинической практике (коэффициент конкордации Кендалла 0,084; $p<0,001$) и в качестве причины смерти (0,148; $p<0,001$).

Заключение. Среди врачей отсутствует согласованная позиция о правилах и целесообразности применения по крайней мере 4-х кодов (I25.0, I25.1, I25.8, I25.9). Для корректной оценки показателей заболеваемости и смертности от отдельных форм ХИБС на основе кодов МКБ-10 необходимо разработать рекомендации, в которых стоит предусмотреть описание и учет всех наиболее значимых "клинических сценариев" ХИБС.

Ключевые слова: хронические формы ишемической болезни сердца, ХИБС, международная классификация болезней.

Отношения и деятельность: нет.

Благодарности. Авторы выражают признательность главным внештатным специалистам Минздрава России в федеральных округах и главным внештатным специалистам в субъектах РФ по терапии, общей врачебной практике (семейной медицине) и по профилактической медицине за оказанную помощь при проведении данного исследования.

Поступила 23/04-2024

Рецензия получена 01/05-2024

Принята к публикации 07/05-2024



Для цитирования: Самородская И. В., Шепель Р. Н., Какорина Е. П., Драпкина О. М. Хронические формы ишемической болезни сердца: особенности учета и кодирования в клинической практике (результаты анкетирования врачей). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(5):4027. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4027. EDN OIJZV

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: r.n.shepel@mail.ru

[Самородская И. В. — д.м.н., профессор, г.н.с., ORCID: 0000-0001-9320-1503, Шепель Р. Н.* — к.м.н., зам. директора по перспективному развитию медицинской деятельности, в.н.с., доцент кафедры терапии и профилактической медицины, ORCID: 0000-0002-8984-9056, Какорина Е. П. — д.м.н., профессор, зам. директора по науке, профессор, ORCID: 0000-0001-6033-5564, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, зав. кафедрой терапии и профилактической медицины, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Chronic coronary artery disease: aspects of recording and coding in clinical practice (results of a survey of physicians)

Samorodskaya I. V.^{1,2}, Shepel R. N.^{2,3}, Kakorina E. P.^{1,4}, Drapkina O. M.^{2,3}

¹Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. Moscow; ²National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ³Russian University of Medicine. Moscow; ⁴Institute of Leadership and Healthcare Management, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

Aim. To study the opinion of doctors about the applicability, frequency and criteria for practical use of codes of the International Classification of Diseases, 10th revision (ICD-10) from the group of chronic coronary artery disease (CAD) — I25.0, I25.1, I25.8, I25.9.

Material and methods. This cross-sectional study was conducted in the period from February 27, 2024 to March 11, 2024 on a continuous sample of medical workers who agreed to participate in an anonymous survey as respondents. The questionnaire consisted of an introductory, personal and main part, which consisted of 19 questions devoted to various aspects of chronic CAD coding at the doctor's appointment and during preparing medical death certificate. This article presents the results of a survey of cardiologists (group 1) and internists/general practitioners/family physicians (group 2). The χ^2 test was used to compare two groups. The Friedman test was used to test the hypothesis that the physicians' opinion about the use of different chronic CAD codes was random. The Kendall test was used to assess the agreement between physicians. Calculations were carried out using Microsoft Office Excel 2021 and SPSS-26.0.

Results. A total of 883 doctors from 47 constituent entities of the Russian Federation took part in the survey. Half of the respondents believed that there are differences between the codes I25.0, I25.1, I25.8, I25.9 and that they are necessary for statistical recording. Although cardiologists (59,2%) were less likely than internists/general practitioners/family doctors (65,9%) to believe that one or more of the 4 codes analyzed could be used only on the basis of risk factors, differences did not reach significance ($p=0,1$). The need to confirm chronic CAD using paraclinical research methods varied from 57,3% for code I25.9 to 83,1% for code I25.1. In case of death of a patient from chronic CAD, almost a third of respondents do not see the differences between the 4 specified codes, but are ready to use them in different clinical setting. In addition, 14,6% responded that when filling out medical death certificates they would not use any of the 4 specified codes. There is no agreement among physicians regarding the use of codes in clinical practice (Kendall's coefficient of concordance 0,084; $p<0,001$) and as a cause of death (0,148; $p<0,001$).

Conclusion. There is no unified stance among doctors on the rules and applicability of using at least 4 codes (I25.0, I25.1, I25.8, I25.9). To correctly assess morbidity and mortality rates from individual forms of chronic ACAD based on ICD-10 codes, guidelines that should include a description and consideration of all the most significant clinical scenarios of chronic CAD should be developed.

Keywords: chronic types of coronary artery disease, chronic CAD, international classification of diseases.

Relationships and Activities: none.

Acknowledgments. The authors are grateful to the chief freelance specialists of the Russian Ministry of Health in the federal districts and the chief freelance specialists in the constituent entities of the Russian Federation in internal medicine, general practice (family medicine) and preventive medicine for their assistance.

Samorodskaya I. V. ORCID: 0000-0001-9320-1503, Shepel R. N.* ORCID: 0000-0002-8984-9056, Kakorina E. P. ORCID: 0000-0001-6033-5564, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
r.n.shepel@mail.ru

Received: 23/04-2024

Revision Received: 01/05-2024

Accepted: 07/05-2024

For citation: Samorodskaya I. V., Shepel R. N., Kakorina E. P., Drapkina O. M. Chronic coronary artery disease: aspects of recording and coding in clinical practice (results of a survey of physicians). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(5):4027. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4027. EDN OIJYZV

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарные артерии, КАГ — коронароангиография, МКБ-10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра, МСС — медицинское свидетельство о смерти, ФР — факторы риска, ХИБС — хроническая ИБС.

Введение

По данным исследования "Global burden of disease study", ишемическая болезнь сердца (ИБС) является ведущей причиной смерти во всем мире [1]. В Российской Федерации ИБС также занимает лидирующую позицию в структуре сердечно-сосудистой и общей смертности [2-4]. Следует отметить, что в ряде научных публикаций отмечена вариабельность динамики региональных показателей смертности от разных форм ИБС, что может быть обусловлено, по мнению авторов, как возможностями и качеством профилактических и лечебных мероприятий, так и разными подходами к определению причины смерти [5-8]. В то же время, между различными профессиональными медицинскими обществами и научными школами существуют рас-

хождения в согласовании отдельных понятий, терминов, а также критериев диагностики отдельных форм ИБС. Наиболее часто под термином ИБС подразумевают группу заболеваний, объединенных общим симптомом — наличием ишемии миокарда, обусловленной спазмом, микрососудистой дисфункцией или стенозом коронарных артерий (КА), связанным с атеросклерозом [9, 10]. В клинических рекомендациях Минздрава России "Стабильная ишемическая болезнь сердца" под термином ИБС понимают поражение миокарда, вызванное нарушением кровотока по КА, которое возникает в результате органических (необратимых, главным образом — атеросклероз КА) и функциональных (преходящих, главным образом — спазм или внутрисосудистый тромбоз) изменений [2].

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Ежегодно по диагностике и лечению ишемической болезни сердца (ИБС) публикуются тысячи статей, но между различными профессиональными медицинскими обществами и научными школами нет единых подходов и критериев как использовать коды Международной классификации болезней, относящиеся к хронической ИБС.

Что добавляют результаты исследования?

- Среди практических врачей отсутствует согласованная интерпретация кодов хронической ИБС, что способствует искажению статистики заболеваемости и смертности на основе кодов Международной классификации болезней 10 пересмотра.

Key messages

What is already known about the subject?

- Thousands of papers are published annually on the diagnosis and treatment of coronary artery disease (CAD), but between various professional medical societies there are no uniform approaches and criteria on how to use International Classification of Diseases codes related to chronic CAD.

What might this study add?

- There is no agreed upon interpretation of chronic coronary artery disease codes among practitioners, which contributes to the distortion of morbidity and mortality statistics based on the International Classification of Diseases (10th revision) codes.

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) в группу "Хроническая ишемическая болезнь сердца (ХИБС)" входят болезни и коды, указанные в таблице ¹. Стенокардия в МКБ-10 выделена в отдельную форму ИБС.

В мире не существует согласованных (однозначно понимаемых и трактуемых) определений всех указанных терминов. Коды I25.2-6 (термины) в целом соответствуют клиническим классификациям и определениям. В отношении кода I25.8 "Другие формы ИБС" в МКБ-10 указано, что код целесообразно применять с установленной продолжительностью >28 сут. от начала любого состояния, указанного в рубриках I21-I22 и I24.-, или обозначенного как хроническое. Коды I25.0-1 и I25.9, с точки зрения экспертов из США (клиницисты, патологоанатомы, судмедэксперты, эксперты по статистике), не должны использоваться при кодировании первоначальных причин смерти, как не соответствующие определенным (конкретным) причинам смерти [11]. При оказании медицинской помощи в США коды МКБ-10 не используются, а случаи оказания помощи кодируют с помощью клинической модификации МКБ-10 (ICD-10-CM) [12]. В свою очередь, в отечественных клинических рекомендациях "Стабильная ишемическая болезнь сердца" указано, что:

- коды I25.0 и I25.9 "не следует применять на практике",
- код I25.1 следует применять при подтверждении атеросклеротического поражения КА,
- код I25.8 следует использовать как аналог постинфарктного кардиосклероза [2].

Учитывая, с одной стороны, недостаточно четкие критерии ряда форм ХИБС (среди вышепере-

численных форм ХИБС—I25.0, I25.1, I25.8, I25.9), а с другой стороны — широкое использование данных кодов МКБ-10 для учета заболеваемости и смертности в РФ, в т.ч. при создании клинических рекомендаций, нами проведен опрос среди врачей. Эта работа, с нашей точки зрения, актуальна прежде всего потому, что в настоящее время, при активной цифровизации здравоохранения, все больше исследований основано на анализе больших баз данных, формирование которых невозможно без формализации единых признаков и правил кодирования. Стоит отметить, что на сайте Российского кардиологического общества размещен консенсус Российского кардиологического общества и Российского общества патологоанатомов и специалистов по медицинской статистике "Клиническая, морфологическая и статистическая классификация ишемической болезни сердца", однако статус этого консенсуса неясен, неизвестно, пользуются ли этим консенсусом врачи при кодировании случаев оказания медицинской помощи и заполнении медицинских свидетельств о смерти (МСС)².

Цель исследования — изучить мнение врачей о целесообразности применения, частоте и критериях использования в практической работе (при оказании медицинской помощи и указании причины смерти) кодов МКБ-10 из группы ХИБС (I25.0, I25.1, I25.8, I25.9).

Материал и методы

Исследование проведено в формате одномоментного исследования на сплошной выборке медицинских работников, изъявивших желание принять участие в анонимном анкетировании в качестве респондентов.

¹ Международная классификация болезней, 10-й пересмотр. mkb-10.com (дата обращения 07 апреля 2024г).

² scardio.ru/content/Guidelines/Klass_IBS_2020.pdf (дата обращения 07 апреля 2024г).

Таблица 1

Группа "Хроническая ишемическая болезнь сердца" согласно классификации МКБ-10

Код МКБ-10	Болезни	Примечание
I25	ХИБС	
I25.0	Атеросклеротическая сердечно-сосудистая болезнь, как описанная	
I25.1	Атеросклеротическая болезнь сердца	Коронарной(-ых) артерии(-ий): <ul style="list-style-type: none"> • атерома, • атеросклероз, • атеросклероз сердца, • атеросклероз коронарный, • атерома сердца, • атерома миокарда, • дегенерация сердца атероматозная, • кардиосклероз, атеросклеротическая кардиопатия, • непроходимость (стеноз, стриктура, сужение) КА, • склероз миокарда
I25.2	Перенесенный в прошлом ИМ	<ul style="list-style-type: none"> • Излеченный ИМ • Перенесенный в прошлом ИМ, диагностированный с помощью ЭКГ или другого специального исследования при отсутствии в настоящее время симптомов
I25.3	Аневризма сердца	Аневризма: <ul style="list-style-type: none"> • стенки • вентрикулярная
I25.4	Аневризма коронарной артерии и расслоение	<ul style="list-style-type: none"> • Коронарная артериовенозная фистула приобретенная • Исключена: врожденная коронарная (артерии) аневризма (Q24.5)
I25.5	Ишемическая кардиомиопатия	
I25.6	Бессимптомная ишемия миокарда	
I25.8	Другие формы ХИБС	<ul style="list-style-type: none"> • Любое состояние, указанное в рубриках I21-I22 и I24.-, обозначенное как хроническое или установленной продолжительностью >4 нед. (>28 сут.) от начала
I25.9	ХИБС	ИБС (хроническая)

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарная(-ые) артерия(-ии), ХИБС — хроническая ИБС.

На подготовительном этапе для проведения исследования была разработана анкета с использованием общедоступного инструментария "Google Формы". Анкета состояла из вводной, паспортной и основной (3 вопроса) частей. Во вводной части респондентам разъяснялась цель настоящего опроса, а также сообщалось, что анкетирование проводится добровольно и анонимно. В паспортную часть были включены вопросы: регион, в котором работает респондент, его пол, возраст, специальность, место и стаж работы. Основную часть составили 19 альтернативных и неальтернативных вопросов, посвященных различным аспектам кодирования ХИБС (I25.0, I25.1, I25.8, I25.9) на приеме и при заполнении МСС.

С помощью главных внештатных специалистов Минздрава России в федеральных округах и главных внештатных специалистов в субъектах РФ по терапии, общей врачебной практике (семейной медицине) и по профилактической медицине для участия в исследовании были приглашены сотрудники медицинских организаций. Анкету можно было заполнить в электронном виде. Опрос врачей проведен в период 27.02.2024-11.03.2024. В настоящей статье представлены результаты анкетирования респондентов, объединенных в две группы: группа 1 — анкеты, заполненные кардиологами; группа 2 — анкеты, заполненные терапевтами, врачами общей практики и семейными врачами. Для сравнения двух групп по номинальному признаку использовался тест χ^2 . Тест Фридмана использовался для проверки гипотезы о случайности выбора ответов врачей на поставленные вопро-

сы об использовании разных кодов ХИБС. Для оценки согласованности мнения врачей об использовании кодов ХИБС (I25.0, I25.1, I25.8, I25.9) для разных "клинических сценариев" использовался тест Кендалла. Расчёты проводились с использованием электронных таблиц Microsoft Office Excel 2021 и SPSS-26.0.

Результаты

Всего в исследовании приняло участие 1209 медицинских работников, в т.ч. 883 кардиологов, терапевтов, врачей общей практики и семейных врачей из 47 субъектов РФ: группа 1 — 130 врачей, группа 2 — 753 врача. По среднему возрасту и стажу работы врачи группы 1 ($41,8 \pm 11,6$ и $15,1 \pm 11,8$ лет) и группы 2 ($41,6 \pm 12,4$ и $16,2 \pm 12,2$ лет) не различались. Из анализа были исключены специалисты в области общественного здоровья и здравоохранения, лучевой диагностики, неврологи, патологоанатомы (всего 3 врача) и фельдшеры, которым разрешено заполнять МСС.

78,5% ($n=693$) врачей высказали мнение, что все 4 кода ХИБС необходимы для оценки заболеваемости и смертности; врачи группы 2 имели такое мнение чаще, чем врачи группы 1 — 602 (79,9%) vs 91 (70,0%), соответственно ($p=0,01$).

На вопрос "Есть ли принципиальные различия с точки зрения врача между кодами I25.0, I25.1,

I25.8, I25.9?" мнения респондентов разделились практически поровну — 410 (46,4%) врачей не видят различий в этих кодах (таблица 2). Среди тех, кто высказал мнение, что эти 4 кода необходимы для оценки заболеваемости и смертности, 36,8% (255 из 693 врачей) ответили, что с точки зрения врача нет различий между этими 4-мя кодами и, соответственно 63,2% (438 из 693 врачей) ответили, что различия есть.

Половина (49,6%; 438 из 883 врачей) респондентов посчитали, что между 4-мя кодами (I25.0, I25.1, I25.8, I25.9) есть различия и все они необходимы для статистического учета. В то же время, среди тех, кто ответил, что коды I25.0, I25.1, I25.8, I25.9 не нужны для учета (190 врачей; из них 39 кардиологов и 151 терапевт/врач общей практики/семейный врач), различий между кодами не видят 81,5% (155 врачей). Эти 155 врачей составили 17,6% от всех опрошенных (883 врачей).

На вопрос "Достаточно ли для кодирования случаев ХИБС кодов I20 (разные формы), I25.2 (Старый (перенесенный) инфаркт миокарда), I25.3 (Аневризма сердца), I25.4 (Аневризма и диссекция коронарной артерии), I25.5 (Ишемическая кардиомиопатия), I25.6 (Бессимптомная ишемия миокарда) положительно ответили 505 (57,2%) опрошенных (56,2% кардиологов и 57,3% врачей группы 2; $p=0,7$). В то же время среди тех, кто ответил положительно на вопрос о том, что перечисленных (I20, I25.2, I25.3, I25.4, I25.5, I25.6) кодов вполне достаточно ($n=505$) для кодирования случаев ХИБС при учете заболеваемости и смертности, 69,9% ($n=353$) ответили, что для учета заболеваемости и смертности необходимы также и коды I25.0; I25.1; I25.8; I25.9.

На вопрос об использовании одного из 4-х кодов ХИБС при оказании помощи пациенту наиболее выраженные различия в ответах между кардиологами и врачами группы 2 выявлены в отношении кодов I25.0 и I25.9 (таблица 3).

В таблице 4 представлены ответы врачей на вопрос "В каких клинических ситуациях (на вы-

Таблица 2

Распределение по группам ответов на вопрос "Есть ли принципиальные различия с точки зрения врача между кодами I25.0, I25.1, I25.8, I25.9?"

Мнение	Группа 1		Группа 2	
	Абс.	%	Абс.	%
Нет различий ($n=410$)	66	50,8	344	45,7
Есть различия ($n=473$)	64	49,2	409	54,3
Всего	130	100	753	100

Таблица 3

Распределение по группам положительного ответа на вопрос "Используете ли Вы при оказании помощи пациенту следующие коды I25.0, I25.1, I25.8, I25.9?"

Коды	Группа 1		Группа 2		p	Всего	
	Абс.	%	Абс.	%		Абс.	%
I25.0	30	23,1	230	30,5	0,085	260	29,4
I25.1	76	58,5	565	75,0	<0,0001	641	72,6
I25.8	103	79,2	579	76,9	0,5	682	77,2
I25.9	37	28,5	336	44,6	0,001	373	42,2

бор было представлено 3 "сценария") они используют коды I25.0; I25.1; I25.8; I25.9"? Тест Фридмана ($p<0,001$) свидетельствует о неслучайном выборе ответов врачей на поставленный вопрос. Коэффициент конкордации Кендалла равен 0,084 ($p<0,001$), что свидетельствует об отсутствии согласованности мнения врачей относительно использования кодов в клинической практике.

Большинство опрошенных ($n=718$; 83,3%) высказали разное мнение по поводу связи "клинического сценария" с одним из 4-х указанных кодов. Тем не менее, 37 (4,2%) врачей считают, что все 4 указанных кода ХИБС необходимо верифицировать наличием стенозов КА с помощью коронарографии (КАГ), (что подразумевало, в т.ч. стентиро-

Таблица 4

Распределение по группам ответов на вопрос "В каких клинических ситуациях Вы используете коды I25.0; I25.1; I25.8; I25.9?"

Использую код	Если при оказании медицинской помощи у пациента есть факторы риска ИБС		Только, если факторы риска выявлены в сочетании с изменениями ЭКГ/ЭхоЭКГ/нагрузочные пробы/другие неинвазивные методы или пациент перенес ИМ		Только, если выявлен стеноз КА при КАГ/перенес стентирование/ коронарное шунтирование	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I25.0	260	29,4	326	36,9	297	33,6
I25.1	149	16,9	412	46,7	322	36,5
I25.8	148	16,8	480	54,4	255	28,9
I25.9	377	42,7	359	40,7	147	16,6

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарные артерии, КАГ — коронароангиография, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоЭКГ — эхокардиография.

Распределение по группам ответов на вопрос
"Следует ли при заполнении МСС использовать коды I25.0, I25.1, I25.8, I25.9?"

Использую код	Данный код не следует использовать при заполнении МСС		Данный код следует использовать только в случаях, когда у пациента вероятно была ИБС, но не было возможности провести патологоанатомическое исследование или, когда результаты патологоанатомического исследования не выявили убедительных проявлений стенозирующего атеросклероза КА/перенесенного в прошлом ИМ/в анамнезе не было стентирования/коронарного шунтирования		Данный код следует использовать только в случае выявления при патологоанатомическом исследовании признаков стенозирующего атеросклероза КА, и/или имеются рубцы после ИМ/пациент переносил ИМ/стентирование/коронарное шунтирование	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I25.0	574	65,0	182	20,8	125	14,2
I25.1	289	32,7	338	38,3	256	29,0
I25.8	295	33,4	273	30,9	315	35,7
I25.9	574	61,9	203	23,0	133	15,1

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарные артерии.

вание или коронарное шунтирование), максимум врачей придерживаются такого мнения для применения кода I25.1 (36,5%). 75 (8,7%) врачей высказали мнение, что все 4 указанных кода ХИБС можно применять, только если факторы риска (ФР) выявлены в сочетании с изменениями электрокардиограммы/эхокардиографии/нагрузочных проб/других неинвазивных исследований или пациент перенес инфаркт миокарда (ИМ). В целом, за необходимость подтверждения ХИБС с помощью методов исследования высказалось 57,3% врачей при использовании кода I25.9 и 83,1% — кода I25.1.

Всего 573 (64,9%) врача ответили, что используют как минимум один из 4-х кодов ХИБС только на основании наличия ФР ХИБС. Несмотря на то, что кардиологи (n=77; 59,2%) реже устанавливали диагноз ХИБС только на основании ФР (указывали один из 4-х кодов ХИБС в медицинской документации), чем врачи группы 2 (n=496; 65,9%), различия не достигли статистической значимости (p=0,1). Однако только 32 (3,7%) врача считают, что для применения всех 4-х исследуемых кодов МКБ-10 достаточно наличия ФР ИБС.

В таблице 5 представлены ответы врачей на вопрос "В каких ситуациях (на выбор было представлено 3 "клинических сценария") при заполнении МСС следует использовать коды I25.0; I25.1; I25.8; I25.9?". Тест Фридмана (p<0,001) свидетельствует о случайном выборе ответов врачей на поставленный вопрос. Коэффициент конкордации Кендалла равен 0,148 (p<0,001), что свидетельствует о несогласованности мнения врачей относительно использования кодов для указания причины смерти.

Обращает на себя внимание тот факт, что всего 35,7% врачей ответили, что при наличии рубцов после перенесенного ИМ в МСС следует использо-

вать код I25.8, несмотря на пояснения в отношении данного кода, приведенные в МКБ-10. Всего 129 (14,6%) опрошенных ответили, что при заполнении МСС они не стали бы использовать все 4 указанных кода ХИБС (из них 16,1% кардиологи и 14,3% врачей группы 2). Следует отметить, что среди ответивших подобным образом не было ни одного, кто заполнял бы МСС ежедневно (74,4% ответили, что заполняют МСС крайне редко).

Только 4,2% врачей ответили, что используют все 4 кода в случаях, когда у пациента вероятно была ИБС, но не было возможности провести патологоанатомическое исследование или когда результаты этого исследования не выявили убедительных проявлений стенозирующего атеросклероза КА/перенесенного в прошлом ИМ/в анамнезе не было стентирования/коронарного шунтирования и 3,9% врачей ответили, что используют все 4 кода только в случае выявления при патологоанатомическом исследовании признаков стенозирующего атеросклероза КА, и/или имеются рубцы после ИМ/пациент переносил ИМ/стентирование/коронарное шунтирование. Таким образом, как минимум 200 (29,2%) врачей не видят принципиальных различий между 4-мя указанными кодами, но готовы применять их при разных "клинических сценариях".

Обсуждение

С нашей точки зрения оценка заболеваемости и смертности от ХИБС, включая все клинические формы, в стране и по ее регионам, важна для определения потребности в различных методах лечения, включая медикаментозную терапию, хирургическое/эндоваскулярное лечение и реабилитационные мероприятия. Однако выявленные

в настоящем исследовании результаты указывают на проблемы использования кодов МКБ-10 с данной целью. Несмотря на то, что ~80% опрошенных врачей высказали мнение, что 4 рассматриваемых кода нужны для учета заболеваемости и смертности, половина врачей не видят различий между ними и по-разному интерпретируют возможность применения того или иного кода при предложенных "клинических сценариях". Причина таких ответов, вероятно, кроется в том, что в настоящее время критерии ХИБС чрезвычайно размыты. Половина пациентов, которым выполняется диагностическая КАГ, при наличии подозрений на атеросклеротический стеноз КА, не имеют обструктивного поражения КА и только у части из них выявляется ишемия миокарда при нагрузочных тестах [13]. Причиной появления ишемии миокарда у таких пациентов может быть спазм КА, снижение резерва коронарного кровотока, эндотелий-зависимая вазодилатация или микрососудистая дисфункция. В последние годы подобные случаи все чаще рассматриваются клиницистами как ХИБС. Кроме того, согласно большинству клинических рекомендаций, врачам нет необходимости верифицировать ХИБС с помощью КАГ, если предполагается, что тактика ведения пациента от этого не изменится, а тактика ведения пациентов с ФР ХИБС приравнивается к тактике ведения пациентов с верифицированными ХИБС. При этом, до настоящего момента нет единой позиции об использовании кодов МКБ-10 в таких ситуациях [14, 15]. Вероятно, поэтому ~65% врачей (59,2% кардиологов и 65,9% терапевтов, врачей общей практики и семейных врачей) в проведенном нами исследовании сообщили о том, что используют один или несколько из исследуемых кодов ХИБС только на основании наличия ФР ХИБС. Различия в ответах, вероятно, свидетельствуют о больших диагностических возможностях и/или работой с пациентами, с более явными проявлениями ХИБС (например, после перенесенного ИМ, стентирования, коронарного шунтирования). В то же время, требует обсуждения вопрос, насколько правомочно с точки зрения основ доказательной медицины приравнивать ФР риска болезни к наличию болезни.

Мнения врачей (без значимых различий между кардиологами и терапевтами/врачами общей практики/семейными врачами) разделились почти поровну при ответах на два вопроса: достаточно ли для учета заболеваемости и смертности кодов I25.2-6 и следует ли для этих целей использовать коды I25.0; I25.1; I25.8; I25.9. В связи с этим можно высказать предположение о низкой осведомленности либо отсутствии одобрения со стороны практикующих врачей о положениях и предложениях экспертов, обозначенных в консенсусах отечественных профессиональных обществ².

Примечательно в этом плане исследование Fin-gesture (Финляндия), в котором в случае регистрации по клиническим признакам внезапной сердечной смерти, причиной смерти считается ИБС, если при вскрытии выявлен острый тромбоз КА, разрыв или эрозия атеросклеротической бляшки, внутрибляшечное кровоизлияние или критический коронарный стеноз (>75%) в главной КА без какой-либо другой причины внезапной сердечной смерти (например, кардиомиопатия, заболевания клапанов, разрыв аорты, тромбоэмболия легочной артерии, инсульт и интоксикация) [16]. В настоящее время в отличие от клинических исследований и регистров в административных базах данных информация накапливается и анализируется с использованием МКБ-10, клинических модификаций МКБ-10 и клинико-статистических групп [17, 18]. Развитие информационных технологий и появление специалистов, работающих в трансдисциплинарных областях, позволяют создавать новые типы данных и проводить исследования, необходимые для решения клинических вопросов [19]. Так, Haue AD, et al. показали на примере пациентов с ИБС, как в течение ряда лет можно проследить трансформацию болезней в популяции на основании персонализированного анализа и изменения кодов МКБ-10 [20]. Однако наше исследование продемонстрировало, что врачи по-разному интерпретируют по крайней мере 4 из 8 кодов ХИБС, что не может обеспечить уверенность в точности статистических данных, собираемых на основе кодов МКБ-10. Это вероятно, относится не только к отечественным данным, но и к другим странам мира тоже.

В 2020г Европейским обществом кардиологов опубликованы рекомендации, в которых введено понятие "хронические коронарные синдромы" и шесть "клинических сценариев", которые наиболее часто встречаются в амбулаторной практике [14]. Эти термины и сценарии не имеют четких критериев и никак не связаны с кодами МКБ-10, на основании которых Всемирная организация здравоохранения рекомендует осуществлять оценку заболеваемости и смертности. Предлагаемый в рекомендациях Европейского общества кардиологов подход установления диагноза повлечет за собой дальнейший рост показателей заболеваемости ИБС за счет установления диагнозов болезней без четких критериев. В отечественных клинических рекомендациях "Стабильная ишемическая болезнь сердца" указывается, что сохранена прежняя терминология, принятая в РФ [2]. Однако данная терминология (классификация) лишь частично увязана с кодами МКБ-10 и не учитывает распространенные в клинической практике сценарии.

Кроме того, целесообразно согласовать и уточнить, в каких ситуациях первоначальной (основной) причиной смерти можно считать ХИБС. На-

пример: а) случаи прижизненно диагностированной ХИБС, которые сопровождались тяжелой прогрессирующей сердечной недостаточностью, приводящей к постепенному угасанию всех функций и систем организма; б) после планового коронарного шунтирования или стентирования; в) при сочетании обструктивного коронарного атеросклероза с крупным постинфарктным рубцом и/или диффузным фиброзом и внезапной сердечной смертью. В то же время, случаи аритмической/внезапной смерти (на фоне атеросклероза или микрососудистой дисфункции) без таких критериев следует относить к острым формам ИБС или внезапной сердечной смерти. Безусловно, эти предложения требуют всестороннего обсуждения, достижения консенсуса не только между клиницистами, но и патологоанатомами, специалистами в области организации здравоохранения, информатизации и программирования.

Ограничение исследования. Настоящее исследование не является оценочным с клинической точки зрения. В исследовании не ставились задачи оценить правильность мнения врачей о том, свидетельствует ли тот или иной "клинический сценарий" диагнозу ХИБС. Представленные в анкетировании ситуации содержали общую информацию о наличии тех или иных проявлений ХИБС, которая, однако, была недостаточной для того, чтобы выявить сходство и различия в отношении применения рассматриваемых кодов ХИБС.

Литература/References

1. Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, et al. Global epidemiology of ischemic heart disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus*. 2020;12(7):e9349. doi:10.7759/cureus.9349.
2. Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4076. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4076.
3. Zubko AV, Sabgayda TP, Semyonova VG, et al. Mortality associated with preventable causes of deaths from cardio-vascular diseases in the pre-COVID period and during the pandemic in Russia. *Social'nye aspekty zdorov'a naselenia [serial online]*. 2023;69(1):6. (In Russ.) Зубко А. В., Сабгайда Т. П., Семенова В. Г. и др. Потери российского населения от предотвратимых причин сердечно-сосудистой смертности в периоды до и во время пандемии. Социальные аспекты здоровья населения. 2023;69(1):6. doi:10.21045/2071-5021-2023-69-1-6.
4. Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. Comorbidity of patients with noncommunicable diseases in general practice. *Eurasian guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(3):3696. (In Russ.) Драпкина О. М., Концевая А. В., Калинина А. М. и др. Коморбидность пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями в практике врача-терапевта. Евразийское руководство. Кардиоваскулярная

Заключение

Проведенное исследование выявило, что среди кардиологов, терапевтов, врачей общей практики и семейных врачей отсутствует согласованная позиция о правилах и целесообразности применения по крайней мере 4-х кодов ХИБС (I25.0, I25.1, I25.8, I25.9). Ответы свидетельствуют либо о том, что большинство практикующих врачей не знакомы с вышеуказанными рекомендациями, либо не согласны с ними. С учетом того, что во всем мире оценка показателей заболеваемости и смертности осуществляется на основе кодов МКБ-10 или клинической модификации МКБ-10 (для применения внутри страны) необходимо разработать рекомендации, в которых стоит предусмотреть описание и правила учета с помощью информационных систем/электронных медицинских карт (какой именно код МКБ-10 применять при наиболее часто встречающихся в практике "клинических сценариях" ХИБС).

Благодарности. Авторы выражают признательность главным внештатным специалистам Минздрава России в федеральных округах и главным внештатным специалистам в субъектах РФ по терапии, общей врачебной практике (семейной медицине) и по профилактической медицине за оказанную помощь при проведении данного исследования.

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

5. Evdakov VA, Starodubov VI, Oleynik BA, et al. Correlation between regular medical check-up indicators and mortality from coronary heart disease in Kursk, Kurgan Regions and in the Russian Federation. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2023;26(8):22-30. (In Russ.) Евдаков В. А., Стародубов В. И., Олейник Б. А. и др. Связь показателей диспансерного наблюдения и смертности населения от ишемической болезни сердца на примере Курской, Курганской областей и Российской Федерации. *Профилактическая медицина*. 2023;26(8):22-30. doi:10.17116/profmed20232608122.
6. Samorodskaya IV, Klyuchnikov IV. Dynamics of mortality rates from chronic and acute coronary heart disease in the regions of the Russian Federation in 2013-2021. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2023;101(7-8):395-403. (In Russ.) Самородская И. В., Ключников И. В. Динамика показателей смертности от хронических и острых форм ишемической болезни сердца в регионах Российской Федерации в 2013-2021 годах. *Клиническая медицина*. 2023;101(7-8):395-403. doi:10.30629/0023-2149-2023-101-7-8-395-403.
7. Sedykh DYU, Barbarash OL, Indukaeva EV, et al. Selected public health indicators in the Siberian Federal District, the impact of COVID-19. *Social'nye aspekty zdorov'a naselenia*. 2023;69(5):3. (In Russ.) Седых Д. Ю., Барбараш О. Л., Индукаева Е. В. и др. Отдельные показатели общественного здоровья в Сибирском федеральном округе, влияние COVID-19. Социальные аспек-

- ты здоровья населения. 2023;69(5):3. doi:10.21045/2071-5021-2023-69-5-3.
8. Shastin AS, Panov VG, Gazimova VG, et al. Diseases of the circulatory system among the working-age population during the novel coronavirus infection epidemic in the Russian Federation in 2020-2021. Russian Journal of Preventive Medicine. 2024;27(3):19-25. (In Russ.) Шастин А. С., Панов В. Г., Газимова В. Г. и др. Болезни системы кровообращения среди населения трудоспособного возраста в период эпидемии новой коронавирусной инфекции в Российской Федерации в 2020-2021 гг. Профилактическая медицина. 2024;27(3):19-25. doi:10.17116/profmed20242703119.
 9. Severino P, D'Amato A, Pucci M, et al. Ischemic heart disease pathophysiology paradigms overview: from plaque activation to microvascular dysfunction. Int J Mol Sci. 2020;21(21):8118. doi:10.3390/ijms21218118.
 10. Hwang D, Park SH, Koo BK. Ischemia with nonobstructive coronary artery disease: concept, assessment, and management. JACC Asia. 2023;3(2):169-84. doi:10.1016/j.jacasi.2023.01.004.
 11. Flagg LA, Anderson RN. Unsuitable underlying causes of death for assessing the quality of cause-of-death reporting. Natl Vital Stat Rep. 2021;69(14):1-25.
 12. Martín-Vegue AJ. Clasificación Internacional de Enfermedades CIE10ES: solo sombras en su implantación [International Classification of Diseases, Tenth Revision, Clinical Modification (ICD-10-CM): only shadows in its implementation]. Rev Calid Asist. 2017;32(1):6-9. doi:10.1016/j.cali.2016.12.002.
 13. Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, et al. An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. EuroIntervention. 2021;16(13):1049-69. doi:10.4244/EIJY20M07_01.
 14. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2020;41(3):407-77. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
 15. Boytsov SA, Samorodskaya IV, Galyavich AS, et al. Statistical, clinical and morphological classifications of coronary heart disease — possible to unite? Russian Journal of Cardiology. 2017;(3):63-71. (In Russ.) Бойцов С. А., Самородская И. В., Галаявич А. С. и др. Статистическая, клиническая и морфологическая классификация ишемической болезни сердца — есть ли возможность объединения? Российский кардиологический журнал. 2017;(3):63-71. doi:10.15829/1560-4071-2017-3-63-71.
 16. Holmström L, Juntunen S, Vähätalo J, et al. Plaque histology and myocardial disease in sudden coronary death: the Fingesture study. Eur Heart J. 2022;43(47):4923-30. doi:10.1093/eurheartj/ehac533.
 17. Sammani A, Bagheri A, van der Heijden PGM, et al. Automatic multilabel detection of ICD10 codes in Dutch cardiology discharge letters using neural networks. NPJ Digit Med. 2021;4(1):37. doi:10.1038/s41746-021-00404-9.
 18. Kolomyichenko ME, Vaysman DS. On the issue of morbidity and mortality encoding. Probl Sotsialnoi Gig Zdravookhranennii i stor Med. 2020;28(4):535-40. (In Russ.) Коломийченко М. Е., Вайсман Д. Ш. К вопросу о кодировании заболеваемости и смертности. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2020;28(4):535-40. doi:10.32687/0869-866X-2020-28-4-535-540.
 19. Fahridin S, Agarwal N, Bracken K, et al. The use of linked administrative data in Australian randomised controlled trials: A scoping review. Clin Trials. 2024;17407745231225618. doi:10.1177/17407745231225618.
 20. Haue AD, Armenteros JJA, Holm PC, et al. Temporal patterns of multi-morbidity in 570157 ischemic heart disease patients: a nationwide cohort study. Cardiovasc Diabetol. 2022;21(1):87. doi:10.1186/s12933-022-01527-3.

Сравнительная оценка отдаленной выживаемости пациентов, перенесших первичный и повторный инфаркт миокарда. Данные регистра РИМИС

Марцевич С. Ю.¹, Афонина О. С.^{1,2}, Загребельный А. В.^{1,2}, Сичинава Д. П.³,
Самородская И. В.¹, Авдеев Ю. В.², Авдеева И. Ю.², Гвинджилия Т. Р.², Кузьмина И. М.²,
Драпкина О. М.¹

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ²ГБУЗ "НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского ДЗМ". Москва; ³ГБУЗ "Городская поликлиника № 9 ДЗМ". Москва, Россия

Цель. Сравнить отдаленный прогноз жизни пациентов, перенесших первичный и повторный острый инфаркт миокарда (ИМ).

Материал и методы. Исследование выполнено на базе регистра РИМИС (Регистр Инфаркта Миокарда Сосудистого центра), в который включались все пациенты, перенесшие трансмуральный ИМ в 2017г в одном из сосудистых центров г. Москвы. В проспективную часть исследования включен 191 пациент, выживший в острой стадии ИМ, из них 145 перенесли первичный острый ИМ, 46 — повторный острый ИМ. Данные отдаленного наблюдения собирались через 71 (53;75) мес. после выписки из стационара. Первичной конечной точкой была смерть от любой причины.

Результаты. За период наблюдения умерли 35 (25,2%) пациентов, перенесших первичный ИМ и 25 (64,1%) пациентов, перенесших повторный ИМ ($p < 0,001$). Не удалось установить судьбу 13 (6,81%) пациентов, из них 7 (4,83%) человек с первичным ИМ и 6 (13,04%) человек с повторным ИМ. Риск смерти был существенно выше у пациентов, перенесших повторный ИМ по сравнению с пациентами, перенесшими первичный ИМ: HR (hazard ratio) = 3,52 (2,09;5,96), $p < 0,001$). Неблагоприятный прогноз жизни определял не сам факт повторного ИМ, а те осложнения, к которым привел перенесенный ранее ИМ, в первую очередь хроническая сердечная недостаточность, а также возраст, пол, статус курения, наличие госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний за год до референсного ИМ, стенокардия напряжения в анамнезе и признаки коморбидности: ранее перенесенный инсульт, массивные кровотечения в анамнезе (жизнеугрожающие желудочно-кишечные кровотечения, требующие комплексного хирургического вмешательства). Пациенты, перенесшие повторный ИМ, были зна-

чительно более привержены к наблюдению в поликлинике и назначенной терапии.

Заключение. Несмотря на современную стратегию лечения ИМ как в острой стадии, так и в отдаленном периоде, прогноз жизни после повторного ИМ остается неблагоприятным. Признаками, отрицательно влиявшими на прогноз, оказались пол, возраст, наличие хронической сердечной недостаточности и стенокардии напряжения в анамнезе, наличие госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний за год до референсного ИМ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, повторный инфаркт миокарда, регистр, отдаленная смертность, предикторы смерти в отдаленный период.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 01/04-2024

Рецензия получена 12/04-2024

Принята к публикации 03/05-2024



Для цитирования: Марцевич С. Ю., Афонина О. С., Загребельный А. В., Сичинава Д. П., Самородская И. В., Авдеев Ю. В., Авдеева И. Ю., Гвинджилия Т. Р., Кузьмина И. М., Драпкина О. М. Сравнительная оценка отдаленной выживаемости пациентов, перенесших первичный и повторный инфаркт миокарда. Данные регистра РИМИС. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2024;23(5):4001. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4001. EDN NVMOXY

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: afonina-os@yandex.ru

[Марцевич С. Ю. — д.м.н., профессор, г.н.с., руководитель отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0002-7717-4362, Афонина О. С.* — аспирант отдела профилактической фармакотерапии, врач функциональной диагностики отделения функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-6635-9628, Загребельный А. В. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, врач кардиолог отделения неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0003-1493-4544, Сичинава Д. П. — к.м.н., зам. главного врача по клинко-экспертной работе, ORCID: 0000-0002-7399-5315, Самородская И. В. — д.м.н., профессор, г.н.с., ORCID: 0000-0001-9320-1503, Авдеев Ю. В. — к.м.н., врач кардиолог отделения неотложной кардиологии, ORCID: 0009-0009-8943-537X, Авдеева И. Ю. — к.м.н., зав. кардиологическим отделением для больных с острым инфарктом миокарда, ORCID: 0009-0008-0670-0880, Гвинджилия Т. Р. — м.н.с. отделения неотложной кардиологии для больных инфарктом миокарда, ORCID: 0000-0003-3362-3557, Кузьмина И. М. — к.м.н., зав. научным отделением неотложной кардиологии для больных инфарктом миокарда, ORCID: 0000-0001-9458-7305, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Comparative assessment of long-term survival of patients after primary and recurrent myocardial infarction: a data from the RIMIS registry

Martsevich S. Yu.¹, Afonina O. S.^{1,2}, Zagrebely A. V.^{1,2}, Sichinava D. P.³, Samorodskaya I. V.¹, Avdeev Yu. V.², Avdeeva I. Yu.², Gvindzhiliya T. R.², Kuzmina I. M.², Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. Moscow; ³City Clinic № 9. Moscow, Russia

Aim. To compare the long-term prognosis of life of patients after primary and recurrent acute myocardial infarction (MI).

Material and methods. The study was based on the RIMIS registry, which included all patients after transmural MI in 2017 in one of the Moscow vascular centers. The prospective part included 191 patients who survived the acute stage of MI, of which 145 suffered a primary acute MI, 46 — a recurrent acute MI. Long-term follow-up data were collected 71 (53;75) months after discharge from the hospital. The primary endpoint was any-cause death.

Results. During the follow-up period, 35 (25,2%) patients with a primary MI and 25 (64,1%) patients with a recurrent MI died ($p < 0,001$). It was not possible to establish the fate of 13 (6,81%) patients, of which 7 (4,83%) were people with primary MI and 6 (13,04%) people with recurrent MI. The death risk was significantly higher in patients who had a recurrent MI compared to patients who had a primary MI: hazard ratio (HR)=3,52 (2,09;5,96), $p < 0,001$. An unfavorable prognosis was determined not by the fact of a recurrent MI, but by the complications that resulted from a previous MI, primarily heart failure, as well as age, sex, smoking status, and hospitalizations for cardiovascular diseases in the year before the reference MI, history of angina and following comorbidities: a prior stroke, major bleeding (life-threatening gastrointestinal bleeding requiring complex surgical intervention). Patients who had a recurrent MI were significantly more adherent to follow-up and prescribed therapy.

Conclusion. Despite the modern strategy for treating MI both in the acute stage and in the long-term period, the prognosis after recurrent MI remains unfavorable. Signs negatively affecting the prognosis were sex, age, a history of heart failure and angina pectoris, and

hospitalizations for cardiovascular diseases one year prior to reference MI.

Keywords: myocardial infarction, recurrent myocardial infarction, registry, long-term mortality, long-term predictors of death.

Relationships and Activities: none.

Martsevich S. Yu. ORCID: 0000-0002-7717-4362, Afonina O. S.* ORCID: 0000-0002-6635-9628, Zagrebely A. V. ORCID: 0000-0003-1493-4544, Sichinava D. P. ORCID: 0000-0002-7399-5315, Samorodskaya I. V. ORCID: 0000-0001-9320-1503, Avdeev Yu. V. ORCID: 0009-0009-8943-537X, Avdeeva I. Yu. ORCID: 0009-0008-0670-0880, Gvindzhiliya T. R. ORCID: 0000-0003-3362-3557, Kuzmina I. M. ORCID: 0000-0001-9458-7305, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: afonina-os@yandex.ru

Received: 01/04-2024

Revision Received: 12/04-2024

Accepted: 03/05-2024

For citation: Martsevich S. Yu., Afonina O. S., Zagrebely A. V., Sichinava D. P., Samorodskaya I. V., Avdeev Yu. V., Avdeeva I. Yu., Gvindzhiliya T. R., Kuzmina I. M., Drapkina O. M. Comparative assessment of long-term survival of patients after primary and recurrent myocardial infarction: a data from the RIMIS registry. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(5):4001. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4001. EDN NVMOXY

ИМ — инфаркт миокарда, РИМИС — Регистр Инфаркта Миокарда Сосудистого центра, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, HR — hazard ratio (отношение рисков).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- В исследованиях, проведенных в "дореперфузионную" эру лечения острого инфаркта миокарда (ИМ), было показано, что прогноз жизни после повторного ИМ существенно хуже, чем после первичного ИМ.

Что добавляют результаты исследования?

- При отдаленном наблюдении пациентов, перенесших острый ИМ в 2017г, получавших современную терапию, было показано, что риск смерти пациентов, перенесших повторный ИМ, продолжает оставаться очень высоким и значительно превышает риск пациентов, перенесших первичный ИМ.

Key messages

What is already known about the subject?

- Studies conducted in the pre-reperfusion era of acute myocardial infarction (MI) treatment have shown that the prognosis after recurrent MI is significantly worse than after primary MI.

What might this study add?

- Long-term follow-up of patients after a acute MI in 2017 who received modern therapy showed that the death risk of patients after a recurrent MI continues to be very high and significantly exceeds the risk of patients with a primary MI.

Введение

Пациенты, перенесшие инфаркт миокарда (ИМ), имеют высокий риск развития повторного

ИМ [1]. По данным Российских регистров пациенты с повторным ИМ составляют от 17 до 28,6% от всех пациентов, поступивших с ИМ [2-4]. Давно

отмечено, что повторный ИМ протекает более тяжело и чаще заканчивается смертью в остром периоде заболевания [5]. Серьезной проблемой повторный ИМ остается и в настоящее время [6, 7]. Исследований, посвященных особенностям течения повторного ИМ в настоящее время относительно немного. При анализе ретроспективных исследований, выполненных достаточно давно, Plakht Y, et al. (2021) показали, что риск отдаленной смерти пациентов после первого ИМ прямо пропорционален количеству ИМ, перенесенных впоследствии [8]. Еще меньше проспективных сравнительных исследований по оценке отдаленного прогноза жизни у пациентов, перенесших первичный и повторный ИМ. В России исследования с прямым сравнением отдаленного прогноза пациентов с первичным и повторным ИМ, единичны.

Был организован специальный регистр повторного ИМ РИМИС (Регистр Инфаркта Миокарда Сосудистого центра), целью которого было сравнить исходы первичного и повторного ИМ как в острой стадии болезни, так и в отдаленные сроки после его возникновения. В предыдущей публикации [9] мы сравнили течение первичного и повторного ИМ в острой стадии заболевания, продемонстрировав, что показатели больничной летальности были > чем в 4 раза выше при повторном ИМ в сравнении с первичным ИМ.

Цель настоящей публикации — сравнить отдаленный прогноз жизни у пациентов, перенесших первичный и повторный острый ИМ. Оценить факторы, влияющие на риск смерти от любой причины после ИМ.

Материал и методы

Критерии включения в регистр РИМИС подробно описаны в предыдущей публикации [9]. В ретроспективную часть регистра включались все пациенты, последовательно поступавшие в сосудистый центр с 1 января по 31 декабря 2017г, у которых в стационаре был установлен диагноз трансмурального острого ИМ с подъемом сегмента ST (коды I21.0-I21.3 по МКБ — Международная классификация болезней) постоянно проживавшие в г. Москве или Московской области.

В ретроспективной части исследования основной задачей было определить, являлся ли перенесенный в 2017г ИМ первичным или повторным. В МКБ-10 понятие повторного острого ИМ, т.е. ИМ, возникающего > чем через 1 мес. после первичного ИМ, в настоящее время отсутствует, а под кодом I22 subsequent myocardial infarction — "повторный ИМ" — понимается ИМ, возникший в первые 28 сут. после референсного ИМ, который более уместно было бы называть рецидивирующим ИМ. В настоящем исследовании повторным ИМ считали ИМ, возникший позднее 28 сут. после полного завершения предыдущего ИМ. О наличии ранее перенесенного ИМ принимали решение коллегиально, на основании комплекса анамнестических данных, ЭКГ-признаков, данных коронароангиографии, указанных в историях болезни.

Из 214 пациентов, включенных в эту часть регистра, живыми был выписан 191 человек, 23 (10,8%) пациента умерли в стационаре. Средний возраст пациентов общей группы составил 64 (54;76) года, 67,5% (n=129) были мужчинами, чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) выполнено 90,6% пациентов (n=173).

Данные отдаленного наблюдения (проспективная часть исследования) собирались через 71 (53;75) мес. после выписки из стационара. Использовали телефонный контакт и стандартизованный опросник, позволяющий выяснить жизненный статус пациентов и перенесенные за прошедший период несмертельные осложнения, включая нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, проведение ЧКВ и операций аортокоронарного шунтирования. Выясняли также, принимал ли пациент на момент опроса лекарственную терапию и посещал ли он лечебные учреждения. В случае смерти пациента у его родственников узнавали ее дату и, по возможности, обстоятельства смерти.

Протокол исследования был одобрен Независимым этическим комитетом НМИЦ ТПМ Минздрава России. Все пациенты подписывали при поступлении в стационар согласие на обработку персональных данных, а также информированное согласие на проведение телефонного опроса.

При невозможности установить контакт с пациентом или его родственниками для установления жизненного статуса пациента использовали систему ЕМИАС (Единая медицинская информационно-аналитическая система). Поскольку установить причины смерти удалось далеко не всегда, первичной конечной точкой в этом исследовании была смерть от любой причины. Невозможность точно определить даты нефатальных осложнений — повторного нефатального ИМ и мозгового инсульта — заставила отказаться от использования вторичных конечных точек.

Статистический анализ полученных в исследовании данных проведен в программе IBM SPSS Statistics 23 (IBM Corp., США). Использовались стандартные методы описательной статистики для определения средних значений и стандартного отклонения количественных показателей при нормальном распределении переменных. При распределении, отличающимся от нормального, определяли медианы и интерквартильный размах (Q25;Q75). Номинальные качественные показатели представлены в абсолютных значениях и в процентном соотношении по отношению к общему числу пациентов. Исследование связи между переменными и определение степени их взаимосвязи проводилось с помощью критерия χ^2 Пирсона. Сравнение качественных показателей малых выборок проводилось с помощью точного критерия Фишера. Сравнение количественных показателей с нормальным распределением — с помощью t-критерия Стьюдента, количественных показателей с распределением, отличающимся от нормального, — с помощью критерия Манна-Уитни.

Для оценки динамики смертности у пациентов с первичным и повторным ИМ на отдаленном этапе наблюдения этапе были построены кривые Каплана-Мейера с определением достоверности различий между кривыми с помощью log rank — критерия. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Оценка факторов, влияющих на показатели смертности,

Таблица 1

Характеристика пациентов,
выписанных из стационара, перенесших первичный и повторный ИМ

Показатель	Все пациенты, выписанные из стационара (n=191)	Пациенты с первичным ИМ (n=145)	Пациенты с повторным ИМ (n=46)	p
Возраст, лет, Me (Q25;Q75)	64 (54;76)	60 (53;74)	70,5 (64;78)	0,001
Мужчины, n (%)	129 (67,5)	102 (70,3)	27 (58,7)	0,142
Женщины, n (%)	62 (32,5)	43 (29,7)	19 (41,3)	0,142
Койко-дни в стационаре, Me (Q25;Q75)	11 (10;13)	11 (10;12)	11 (9;13)	0,875
Курение, n (%)	82 (43,4)	67 (46,9)	15 (32,6)	0,09
Статус работающего, n (%)	67 (35,1)	57 (39,3)	10 (21,7)	0,016
Инвалидность, n (%)	58 (30,4)	36 (24,8)	22 (47,8)	0,003
ИБС в анамнезе, n (%)	68 (35,6)	22 (15,2)	46 (100)	<0,001
ИМ в анамнезе, n (%)	46 (24,1)	0	46 (100)	<0,001
Артериальная гипертония, n (%)	160 (83,8)	117 (80,7)	43 (93,5)	0,04
Стенокардия напряжения в анамнезе, n (%)	37 (19,4)	21 (14,5)	16 (34,8)	<0,001
ХСН в анамнезе, n (%)	4 (2,1)	1 (0,7)	3 (6,5)	0,044
НМК в анамнезе, n (%)	21 (11)	7 (4,8)	14 (30,4)	<0,001
Сахарный диабет, n (%)	29 (15,2)	16 (11)	13 (28,3)	0,005
Госпитализации по поводу ССЗ за год до референсного ИМ, n (%)	12 (6,3)	4 (2,8)	8 (17,4)	0,002
Анемия, n (%)	20 (10,5)	13 (9)	7 (15,2)	0,228
Заболевания почек, n (%)	12 (6,3)	5 (3,4)	7 (15,2)	0,004
Массивные кровотечения в анамнезе, n (%)	3 (1,6)	2 (1,4)	1 (2,2)	0,190
Наличие жизнеугрожающих осложнений в стационаре, n (%)	171 (89,5)	127 (95,7)	44 (95,7)	0,120
Ранее проведенное ЧКВ, n (%)	15 (7,9)	5 (3,4)	10 (21,7)	<0,001
АКШ в анамнезе, n (%)	3 (1,6)	2 (1,4)	1 (2,2)	0,565
КАГ в остром периоде во время госпитализации, n (%)	185 (96,9)	142 (97,9)	43 (93,5)	0,131
ЧКВ в остром периоде во время госпитализации, n (%)	173 (90,6)	134 (92,4)	39 (84,8)	0,123
Прием лекарств до госпитализации, n (%)	73 (38,2)	50 (34,5)	23 (50)	0,001
Регулярность приема лекарств, n (%)	64 (33,5)	44 (30,3)	20 (43,5)	0,001

Примечание: АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — коронароангиография, Me — медиана, НМК — нарушения мозгового кровообращения, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

проводилось у всей группы пациентов, перенесших первичный и повторный ИМ. После однофакторного анализа достоверности различий с помощью критерия χ^2 Пирсона между выжившими и умершими пациентами в модель регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса с определением HR (hazard ratio, отношение рисков) были включены факторы с $p < 0,1$. При оценке полученных результатов считали значимо влияющими на смерть факторы с достоверностью $p < 0,05$.

Результаты

Как отмечалось выше, живым из стационара был выписан 191 пациент: 145 (75,92%) из них перенесли первичный ИМ, 46 (24,08%) — повторный ИМ. Сравнительная характеристика двух групп пациентов приведена в таблице 1. Из таблицы следует, что пациенты, перенесшие повторный ИМ, были старше, в два раза чаще имели инвалидность, в анамнезе у них

чаще фиксировалась ИБС и ее осложнения, а также сопутствующие заболевания. Пациенты с повторным ИМ чаще имели артериальную гипертензию (80,7%, $n=117$ vs 93,7%, $n=43$), > чем в два раза чаще — стенокардию напряжения, сахарный диабет, в пять раз чаще — заболевания почек, > чем в 6 раз чаще — нарушения мозгового кровообращения, хроническую сердечную недостаточность (ХСН) в анамнезе, наличие госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний за год до референсного ИМ и ЧКВ в анамнезе. Пациентам с повторным ИМ несколько реже в острой стадии проводили ЧКВ (различие статистически незначимо), они чаще (34,5%, $n=50$ vs 50%, $n=23$) и более регулярно (30,3%, $n=44$ vs 43,5%, $n=20$) принимали медикаментозную терапию до развития референсного ИМ.

Медиана наблюдения за пациентами составила 71 (53;75) мес. За это время умерли 35 (25,2%) па-

Таблица 2

Приверженность пациентов к посещению поликлиник и лекарственной терапии

Показатель	Выжившие пациенты (n=118)	Пациенты с первичным ИМ (n=104)	Пациенты с повторным ИМ (n=14)	p
Наблюдение у терапевта/кардиолога, n (%)	72 (70,6)	62 (67,4)	10 (100)	0,032
Не принимают лекарственной терапии, n (%)	10 (10,2)	10 (11,4)	0 (0)	0,592

Примечание: ИМ — инфаркт миокарда.

Таблица 3

Сравнительная характеристика выживших и умерших пациентов после телефонного контакта

Показатель	Все пациенты, выписанные из стационара (n=191)	Выжившие пациенты (n=118)	Умершие пациенты (n=60)	Пациенты с неизвестным статусом (n=13)	p
Возраст, лет, Me (Q25; Q75)	64 (54;76)	58 (51;68)	74 (66;80)	66 (54;71)	<0,001
Мужчины, n (%)	129 (67,5)	89 (75,4)	34 (56,7)	6 (46,2)	0,010
Женщины, n (%)	62 (32,5)	29 (24,6)	26 (43,3)	7 (53,8)	0,010
Курение, n (%)	82 (42,9)	57 (48,3)	18 (30,05)	7 (53,8)	0,024
Статус работающего, n (%)	67 (35,1)	52 (44,1)	10 (16,7)	5 (38,5)	<0,001
Инвалидность, n (%)	58 (30,4)	21 (17,8)	32 (53,3)	5 (38,5)	<0,001
ИБС в анамнезе, n (%)	59 (30,9)	23 (19,5)	31 (51,7)	5 (38,5)	<0,001
Повторный ИМ, n (%)	46 (24,1)	14 (11,9)	26 (43,3)	6 (42,6)	<0,001
Артериальная гипертензия, n (%)	160 (83,8)	93 (78,8)	55 (91,7)	12 (92,3)	0,030
Стенокардия напряжения в анамнезе, n (%)	37 (19,4)	20 (16,9)	16 (26,7)	1 (7,7)	0,037
ХСН в анамнезе, n (%)	4 (2,1)	0 (0,0)	3 (5)	1 (7,7)	0,014
НМК в анамнезе, n (%)	21 (11,0)	6 (5,1)	12 (20)	3 (23,1)	0,002
Сахарный диабет, n (%)	29 (15,2)	13 (11)	11 (23,3)	2 (15,4)	0,030
Фибрилляция предсердий, n (%)	7 (3,7)	2 (1,7)	5 (8,3)	0 (0)	0,193
Порок сердца, n (%)	6 (3,1)	1 (0,8)	5 (8,3)	0 (0)	0,017
Ожирение, n (%)	50 (26,2)	30 (25,4)	15 (25)	5 (38,5)	0,890
Хронические заболевания легких, n (%)	144 (75,4)	91 (77,1)	43 (71,7)	10 (76,9)	0,567
Онкологические заболевания, n (%)	10 (5,2)	1 (0,8)	8 (13,3)	1 (7,7)	0,001
Госпитализации по поводу ССЗ за год до ИМ, n (%)	12 (6,3)	3 (2,5)	9 (15)	0 (0)	0,003
Анемия, n (%)	20 (10,5)	6 (5,1)	13 (21,7)	1 (7,7)	0,001
Заболевания почек, n (%)	12 (6,3)	2 (1,7)	10 (16,7)	0 (0)	<0,001
Массивные кровотечения в анамнезе, n (%)	3 (1,6)	0 (0)	3 (5)	0 (0)	0,037
Наличие жизнеугрожающих осложнений в стационаре, n (%)	171 (89,5)	105 (89)	53 (88,3)	13 (100)	0,353
Тромбозы в анамнезе, n (%)	4 (2,2)	2 (1,7)	2 (3,3)	1 (7,7)	0,623
Ранее проведенное ЧКВ, n (%)	15 (7,9)	7 (5,9)	5 (8,3)	3 (23,1)	0,198
АКШ в анамнезе, n (%)	3 (1,6)	1 (0,8)	2 (3,3)	0 (0)	0,374
ЧКВ в остром периоде во время госпитализации, n (%)	173 (90,6)	113 (95,8)	48 (80)	12 (92,3)	0,001
Прием лекарств до госпитализации, n (%)	73 (38,2)	40 (33,9)	30 (50)	3 (23,1)	<0,001
Регулярность приема лекарств, n (%)	64 (33,5)	33 (28)	28 (46,7)	3 (23,1)	<0,001

Примечание: АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — коронароангиография, Me — медиана, НМК — нарушения мозгового кровообращения, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

циентов, перенесших первичный ИМ, и 25 (64,1%) пациентов, перенесших повторный ИМ (p<0,001). Не удалось установить судьбу 13 (6,81%) пациентов, из них 7 (4,83%) человек с первичным ИМ и 6 (13,04%) человек с повторным ИМ. Таким образом, отклик пациентов в исследовании составил 93,19%.

На рисунке 1 представлены кривые Каплана-Мейера, отражающие выживаемость пациентов в отдаленные сроки. Хорошо видно, что различия в выживаемости были весьма значительны и высоко статистически значимыми (HR=3,52 (95% доверительный интервал 2,09-5,96), p<0,001).

В таблице 2 приведены сведения, полученные при опросе, относительно приверженности пациентов к посещению лечащего врача и приему назначенной им лекарственной терапии. Привержен-

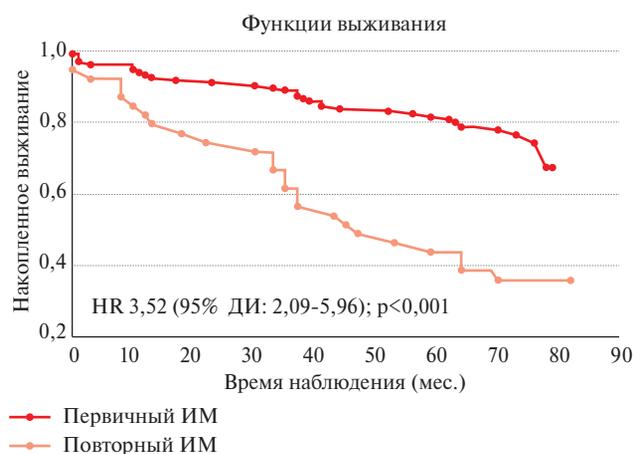


Рис. 1 Кривые Каплана-Мейера, отражающие выживаемость пациентов в отдаленные сроки.

Примечание: ИМ — инфаркт миокарда, ДИ — доверительный интервал, HR — hazard ratio.

ность пациентов к посещению поликлиник у больных, перенесших повторный ИМ, была достоверно выше, чем у лиц, перенесших первичный ИМ. Из пациентов, перенесших первичный ИМ, 10 (11,4%) человек на момент опроса не принимали никакой лекарственной терапии, среди пациентов, перенесших повторный ИМ, таких не было.

Следует отметить, что различия в статистической значимости ряда факторов, которые изучали у выживших и умерших пациентов с помощью критерия χ^2 Пирсона, оказалась $>0,1$. Поэтому такие факторы, как осложнения ИМ в стационаре ($p=0,353$), наличие ЧКВ ($p=0,198$) и аортокоронарного шунтирования в анамнезе ($p=0,374$), фибрилляция предсердий ($p=0,193$), ожирение ($p=0,890$), хронические заболевания легких ($p=0,567$), тромбозы в анамнезе ($p=0,623$) в модель регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса не включены (таблица 3).

На рисунке 2 представлен анализ факторов, определявших смертельный исход для всей группы выживших после ИМ пациентов, сделанный с поправкой на возраст и пол. Видно, что сам по себе

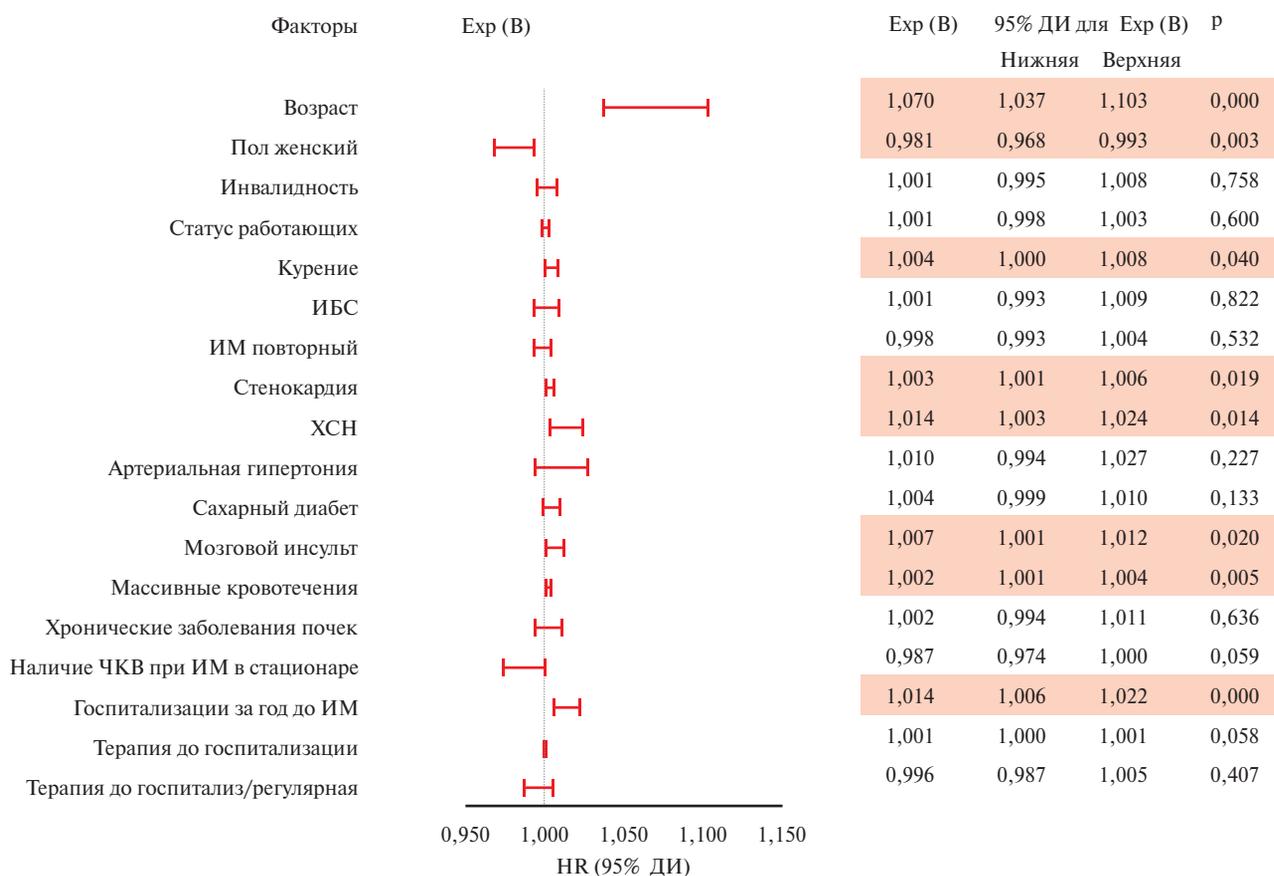


Рис. 2 Влияние на отдаленную смертность различных факторов у 191 пациента, выжившего после ИМ. Регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса.

Примечание: данные скорректированы по возрасту (кроме самого возраста) и полу (для пола — только по возрасту). Exp(B) — спрогнозированное изменение риска при изменении значения независимой переменной на единицу, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, HR — hazard ratio (отношение рисков), ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

факт повторного ИМ как таковой уже не являлся определяющим, на первое место переместились наличие ХСН в анамнезе и госпитализаций по поводу ССЗ за один год до референсного ИМ, стенокардии напряжения. Эти факторы, по-видимому, в первую очередь были связаны с перенесенным ранее ИМ. Кроме того, отрицательную прогностическую роль играли признаки коморбидности: перенесенного ранее мозгового инсульта, массивные кровотечения в анамнезе (жизнеугрожающие желудочно-кишечные кровотечения, требующие комплексного хирургического вмешательства). Представляет интерес, что в прогнозе жизни пациентов фактор курения продолжал играть отрицательную роль.

Обсуждение

Настоящее исследование, проведенное со строгим соблюдением всех правил регистра [10], показало существенные различия в показателях отдаленного прогноза жизни между пациентами, перенесшими первичный и повторный ИМ. В предыдущей части исследования [9] было показано, что в острой фазе заболевания больничная летальность была в несколько раз выше при повторном ИМ, чем при первичном ИМ, причем факт повторного ИМ являлся независимым предиктором больничной летальности.

В настоящем исследовании оценивался прогноз жизни пациентов в достаточно отдаленные сроки после перенесенного ИМ (5,9 лет). При этом удалось обеспечить достаточно высокий отклик пациентов (93,19%), что значительно выше, чем в других российских регистрах. Так, например, в регистре ЛИС-1 (Люберецкое исследование смертности) отклик при значительно меньших сроках наблюдения (1,75 лет) составил 88,4% [11]. В регистре же РЕКОРД-3 [12] отклик пациентов всего через 12 мес. после выписки из стационара составил только 64,5%. Столь малый отклик делает некорректным проведенный анализ факторов, влияющих на показатели прогноза.

Как показало настоящее исследование, отдаленный прогноз жизни значительно различался после первичного и повторного ИМ. Сам факт плохого прогноза жизни после повторного ИМ отмечен в ряде исследований, однако в большинстве этих исследований срок наблюдения был небольшим и выполнены они были достаточно давно. Так, Radovanovic D, et al. (2016) отметили, что годовая смертность после первичного ИМ составила 2,9%, а после повторного ИМ — 6,7% [13]. В России было выполнено сравнительное исследование по отдаленному наблюдению пациентов, перенесших первичный и повторный ИМ в 2006г [14], когда не существовало сосудистых центров и общая стратегия лечения острого ИМ сильно отличалась от современной.

Выше отмечалось, что современных сравнительных проспективных исследований по оценке отдаленного прогноза жизни пациентов после первичного и повторного ИМ очень мало. В регистре РИМИС все пациенты в острой стадии ИМ получали терапию, соответствующую клиническим рекомендациям, действовавшим на момент проведения исследования, которые принципиально с тех пор не изменились. Почти всем пациентам была выполнена коронароангиография, за которой в большинстве случаев последовала ангиопластика со стентированием. Достоверных различий в частоте выполнения этой процедуры между группами пациентов с первичным и повторным ИМ выявлено не было, что косвенно позволяет предположить, что она не влияла на отдаленные исходы болезни.

Анализ факторов, повлиявших на отдаленный прогноз жизни среди всех выживших пациентов, показал, что сам по себе факт повторного ИМ уже не оказывал самостоятельного влияния на риск смерти в отдаленный период (в отличие от острой фазы ИМ). По-видимому, на первое место по влиянию на этот показатель вышли те последствия, к которым привел перенесенный ранее ИМ, в первую очередь ХСН. Независимыми предикторами риска смерти в отдаленный период, по данным регистра РИМИС, были также пожилой возраст и перенесенный ранее мозговой инсульт. Эти данные почти полностью совпадают с данными исследования [15], в котором (правда, при значительно более коротком периоде наблюдения) было показано, что пожилой возраст, наличие ХСН, ранее перенесенный инсульт были независимыми предикторами неблагоприятных исходов после перенесенного первичного ИМ.

Представляют интерес данные, полученные в настоящем исследовании при опросе пациентов о посещении лечебных учреждений и приверженности к назначенному лечению. Если среди пациентов, перенесших первичный ИМ, наблюдались у кардиолога или терапевта <2/3 пациентов, то среди пациентов, перенесших повторный ИМ, у кардиолога или терапевта наблюдались все пациенты. Аналогично, среди пациентов, перенесших первичный ИМ, 11,4% полностью отказались от назначенной им терапии, а среди пациентов, перенесших повторный ИМ, таких пациентов не было. Также в российском исследовании по изучению приверженности пациентов с первичным и повторным ИМ к лечению, проведенном в 2018г, отмечено, что пациенты с повторным ИМ больше готовы к соблюдению лечебного режима [16].

Наши данные косвенно подтверждают результаты исследования EYESHOT POST-MI (EmployED antithrombotic therapies in patients with acute coronary Syndromes HOspitalized in Italy), которое показало, что пациенты, перенесшие повторный ИМ, чаще требуют проведения более активной терапии по сравнению с пациентами, перенесшими первичный ИМ [17].

Необходимо отметить, что, несмотря на хорошую приверженность к назначенной терапии и регулярное посещение лечебных учреждений, пациенты, перенесшие повторный ИМ, имели значительно более тяжелый прогноз жизни. Это косвенно свидетельствует о том, что остаточный риск после повторного ИМ является очень высоким и даже современная терапия не может полностью его компенсировать. Такой вывод делается в ряде обзорных статей недавнего времени. Как отмечают De Luca L, et al. [18], в настоящее время данных доказательной медицины недостаточно, чтобы определить специфику лечения повторного ИМ, как в острой фазе, так и в отдаленном периоде.

Ограничения исследования. Часть исследования, в которой оценивались базовые характеристики больных, включенных в регистр, носила ретроспективный характер. Все данные о больных собирались исключительно из историй болезни. Поэтому часть факторов, которая включалась в регрессионную модель Кокса, могла быть собрана неполно, а некоторые факторы могли просто отсутствовать.

Заключение

Таким образом, данные проспективной части регистра РИМИС показали, что и при современ-

ной стратегии лечения отдаленный прогноз жизни пациентов, перенесших повторный ИМ, значительно хуже, чем у пациентов, перенесших первичный ИМ. Неблагоприятный прогноз жизни определял не сам факт повторного ИМ, а те осложнения, к которым привел перенесенный ранее ИМ, в первую очередь наличие ХСН, стенокардии. Об этом же свидетельствовали частые госпитализации, которые можно рассматривать как следствие перенесенного ранее ИМ. Неблагоприятными прогностическими признаками оказались также коморбидные состояния: наличие инсульта в анамнезе и массивных кровотечений в анамнезе. Фактор курения также сохранял свою отрицательную прогностическую значимость.

Результаты настоящего исследования подчеркивают важность реабилитации и адекватной вторичной профилактики после первого ИМ, которая является эффективным способом предотвращения повторных ИМ и их серьезных осложнений. Актуальным является и дальнейшее изучение факторов риска и предикторов повторного ИМ.

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

Литература/References

- Gauthier V, Lafrance M, Barthoulet M, et al. Long-term follow-up of survivors of a first acute coronary syndrome: Results from the French MONICA registries from 2009 to 2017. *Int J Cardiol.* 2023;378:138-43. doi:10.1016/j.ijcard.2023.02.035.
- Ehrlikh AD, Gratsiansky NA on behalf of participants RECORD-3 registers. Registry of acute coronary syndromes "RECORD-3". Characteristics of patients and treatment until discharge during initial hospitalization. *Kardiologiya.* 2016;56(4):16-24. (In Russ.) Эрлих А. Д., Грацианский Н. А. Российский регистр острого коронарного синдрома "РЕКОРД-3". Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара. *Кардиология.* 2016; 56(4):16-24. doi:10.18565/cardio.2016.4.16-24.
- Gridnev VI, Kiselev AR, Posnenkova OM, et al. Russian Registry of Acute Coronary Syndrome Investigators. Objectives and Design of the Russian Acute Coronary Syndrome Registry (RusACSR). *Clin Cardiol.* 2016;39(1):1-8. doi:10.1002/clc.22495.
- Boytsov SA, Shakhnovich RM, Tereschenko SN, et al. The prevalence of hyperlipidemia and features of lipid-lowering therapy in patients with myocardial infarction according to the Russian register of acute myocardial infarction REGION-MI. *Kardiologiya.* 2022;62(7):12-22. (In Russ.) Бойцов С. А., Шахнович Р. М., Терещенко С. Н. и др. Распространенность гиперлипидемии и особенности липидснижающей терапии у пациентов с инфарктом миокарда по данным Российского регистра острого инфаркта миокарда РЕГИОН-ИМ. *Кардиология.* 2022;62(7): 12-22. doi:10.18087/cardio.2022.7.n2051.
- Ruda MYa, Zysko AP. Myocardial infarction. M.: Medicine, 1977. p. 288. (In Russ.) Руда М. Я., Зыско А. П. Инфаркт миокарда. М.: Медицина, 1977. с. 288.
- Chaudhry SI, Khan RF, Chen J, et al. National trends in recurrent AMI hospitalizations 1 year after acute myocardial infarction in Medicare beneficiaries: 1999-2010. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(5):e001197. doi:10.1161/JAHA.114.001197.
- Holzmann MJ, Andersson T, Doemland ML, et al. Recurrent myocardial infarction and emergency department visits: a retrospective study on the Stockholm Area Chest Pain Cohort. *Open Heart.* 2023;10(1):e002206. doi:10.1136/openhrt-2022-002206.
- Plakht Y, Gilutz H, Shiyovich A. When More Means Less: The Prognosis of Recurrent Acute Myocardial Infarctions. *J Clin Med.* 2021;10(24):5889. doi:10.3390/jcm10245889.
- Martsevich SYu, Zagrebnyy AV, Afonina OS, et al. Study of the course of recurrent myocardial infarction in the acute stage within the framework the hospital registry. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2024;20(1):46-51. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Загребельный А. В., Афонина О. С. и др. Изучение особенностей течения повторного инфаркта миокарда в острой стадии в рамках госпитального регистра. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2024;20(1):46-51. doi:10.20996/1819-6446-2024-3008.
- Martsevich SYu, Lukina YuV, Kutishenko NP, et al. Medical registers. Role in evidence-based medicine. Guidelines for creation. Methodological guidelines. M.: ROPNIZ, ООО Силица-Полиграф, 2023. 44 p. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П. и др. Медицинские регистры. Роль в доказательной медицине. Рекомендации по созданию. Методические рекомендации. М.: РОПНИЗ, ООО "Силица-Полиграф" 2023. 44 с. ISBN: 978-5-6049087-8-5. doi:10.15829/ROPNIZ-m1-2023.
- Martsevich SY, Ginzburg ML, Kutishenko NP, et al. Lyubertsy mortality study (LIS): factors influencing the long-term survival after myocardial infarction. *Profilakticheskaya meditsina.* 2013;16(2):32-8. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Гинзбург М. Л., Кутишенко Н. П. и др. Люберецкое исследование смертно-

- сти (исследование ЛИС): факторы, влияющие на отдаленный прогноз жизни после перенесенного инфаркта миокарда. Профилактическая медицина. 2013;16(2):32-8.
12. Erlikh AD. Twelve months outcomes in patients with acute coronary syndrome, by the national registry RECORD-3. Russian Journal of Cardiology. 2018;(3):23-30. (In Russ.) Эрлик А.Д. 12-месячные исходы у пациентов с острым коронарным синдромом, включённых в российский регистр "РЕКОРД-3". Российский кардиологический журнал. 2018;(3):23-30. doi:10.15829/1560-4071-2018-3-23-30.
 13. Radovanovic D, Maurer L, Bertel O, et al. Treatment and outcomes of patients with recurrent myocardial infarction: A prospective observational cohort study. J Cardiol. 2016;68(6):498-503. doi:10.1016/j.jjcc.2015.11.013.
 14. Kryuchkov DV, Artamonova GV. Primary and recurrent myocardial infarction: differences in the long-term survival of patients. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2015;(3):47-52. (In Russ.) Крючков Д.В., Артамонова Г.В. Первичный и повторный инфаркт миокарда: различия в отдаленной выживаемости пациентов. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2015;(3):47-52. doi:10.17802/2306-1278-2015-3-47-52.
 15. Nedkoff L, Briffa T, Murray K, et al. Risk of early recurrence and mortality in high-risk myocardial infarction patients: A population-based linked data study. Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev. 2023;17:200185. doi:10.1016/j.ijcrp.2023.200185.
 16. Sedykh DYU, Petrov GP, Kashtalav VV. Differences in adherence behaviour patterns in patients with primary and recurrent myocardial infarction. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2018;7(4):15-25. (In Russ.) Седых Д.Ю., Петров Г.П., Кашталап В.В. Различия приверженности к терапии у пациентов с первичным и повторным инфарктом миокарда. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018;7(4):15-25. doi:10.17802/2306-1278-2018-7-4-15-25.
 17. De Luca L, Colivicchi F, Gabrielli D, et al. Incidence, Characteristics, and Management of Patients with Recurrent Myocardial Infarctions: Insights from the EYESHOT POST-MI. J Interv Cardiol. 2022;2022:4593325. doi:10.1155/2022/4593325.
 18. De Luca L, Paolucci L, Nusca A, et al. Current management and prognosis of patients with recurrent myocardial infarction. Rev Cardiovasc Med. 2021;22(3):731-40. doi:10.31083/j.rcm2203080.

Предиабет: распространенность, ассоциации с сердечно-сосудистыми факторами риска и вклад в выживаемость в российской популяции

Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Имаева А. Э., Куценко В. А., Капустина А. В., Евстифеева С. Е., Муромцева Г. А., Иевлев Р. В., Шепель Р. Н., Драпкина О. М.

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

Цель. Оценить распространенность сахарного диабета 2 типа (СД2) и предиабета в российской популяции 25-64 лет, ассоциации предиабета с факторами риска (ФР) хронических неинфекционных заболеваний, изучить вклад нарушений углеводного обмена в смертность и возникновение сердечно-сосудистых событий.

Материал и методы. Включены данные из одномоментных исследований ЭССЕ-РФ и ЭССЕ-РФ2 (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации). Итоговая выборка составила 26418 человек (10268 мужчин и 16150 женщин), подписавших информированное согласие. Использован модульный вопросник. Биохимические показатели определяли в клинико-диагностической лаборатории "НМИЦ ТПМ" на автоанализаторе Abbott Architect c8000 с использованием диагностических наборов фирмы "Abbott Diagnostics" (США). Нарушенная гликемия натощак (НГН) определялась при концентрации глюкозы плазмы крови натощак, равной 6,1-6,99 ммоль/л. Наличие СД2 устанавливалось по опросу и/или при уровне глюкозы плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л. За ожирение принимали значение индекса массы тела $\geq 30,0$ кг/м², за абдоминальное ожирение — окружность талии у мужчин ≥ 102 см, у женщин ≥ 88 см. Из 14 регионов ЭССЕ-РФ и ЭССЕ-РФ2 сформировали когорту проспективного наблюдения (n=22812). Жизненный статус каждого обследованного уточнялся 1 раз в 2 года. Собрана информация о фатальных и нефатальных событиях. Статистическая обработка выполнена с помощью языка статистического программирования и среды R (версия 4.1) с открытым исходным кодом. Оценка ассоциаций выполнена при помощи логистической регрессии. Для оценки выживаемости к определенному моменту времени использованы кривые дожития Каплана-Мейера. Ассоциации с конечными точками оценивались с помощью моделей пропорциональных рисков Кокса.

Результаты. Распространенность СД2 в российской популяции 25-64 лет составила 6,9% (мужчины — 7,1%, женщины — 6,7%), частота предиабета, оцененная по НГН, составила 6,2%, выше среди мужчин в сравнении с женщинами — 7,7 vs 5,0% (p<0,001). С нали-

чием предиабета значимо ассоциировались возраст, низкий уровень образования, ожирение, в т.ч. абдоминальное, артериальная гипертензия, тахикардия, гиперурикемия и нарушения липидного обмена, для мужчин дополнительно — стресс. Наличие предиабета и СД2 демонстрировало статистически значимое ухудшение выживаемости, в т.ч. сердечно-сосудистой, и возникновение комбинированной конечной точки. Однако многофакторный анализ с поправкой на пол, возраст и регион проживания свидетельствует о значимом вкладе только наличия СД2, но не НГН.

Заключение. На пути снижения бремени СД2 в РФ важнейшей задачей является раннее выявление больных СД2 и контроль его ФР в популяции. Раннее выявление предиабета играет значимую роль в профилактике СД2. Кроме того, СД2 и предиабет имеют общие ФР, следовательно, во многом общие пути профилактики.

Ключевые слова: сахарный диабет, предиабет, сердечно-сосудистый риск, общая смертность, сердечно-сосудистая смертность, ЭССЕ-РФ3.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 22/04-2024

Рецензия получена 13/05-2024

Принята к публикации 27/05-2024



Для цитирования: Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Имаева А. Э., Куценко В. А., Капустина А. В., Евстифеева С. Е., Муромцева Г. А., Иевлев Р. В., Шепель Р. Н., Драпкина О. М. Предиабет: распространенность, ассоциации с сердечно-сосудистыми факторами риска и вклад в выживаемость в российской популяции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(5):4022. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4022. EDN ELJIPV

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: jevbalan@yandex.ru

[Баланова Ю. А.* — д.м.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-8011-2798, Шальнова С. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2087-6483, Имаева А. Э. — д.м.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-9332-0622, Куценко В. А. — с.н.с. лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-9844-3122, Капустина А. В. — с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-9624-9374, Евстифеева С. Е. — к.м.н., с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-7486-4667, Муромцева Г. А. — к.б.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-0240-3941, Иевлев Р. В. — лаборант лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-1163-911X, Шепель Р. Н. — к.м.н., зам. директора по перспективному развитию медицинской деятельности, ORCID: 0000-0002-8984-9056, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Prediabetes: prevalence, associations with cardiovascular risk factors and contribution to survival in the Russian population

Balanova Yu. A., Shalnova S. A., Imaeva A. E., Kutsenko V. A., Kapustina A. V., Evstifeeva S. E., Muromtseva G. A., Ilev R. V., Shepel R. N., Drapkina O. M.

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

Aim. To assess the prevalence of type 2 diabetes (T2D) and prediabetes in the Russian population aged 25-64 years, as well as the association of prediabetes with risk factors (RFs) of noncommunicable disease. To study the contribution of carbohydrate metabolism disorders to mortality and the occurrence of cardiovascular events.

Material and methods. We included data from cross-sectional studies ESSE-RF and ESSE-RF2. The final sample included 26418 people (10268 men and 16150 women) who signed informed consent. A modular questionnaire was used. Biochemical parameters were determined in the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine with an Abbott Architect c8000 autoanalyzer using diagnostic kits from Abbott Diagnostics (USA). Impaired fasting glycemia (IFG) was defined as a fasting plasma glucose concentration of 6,1-6,99 mmol/L. The presence of T2D was determined by interview and/or fasting plasma glucose $\geq 7,0$ mmol/L. Obesity was defined as a body mass index of $\geq 30,0$ kg/m². Abdominal obesity was defined as a waist circumference of ≥ 102 cm in men and ≥ 88 cm in women. A prospective observation cohort was formed from 14 regions of ESSE-RF and ESSE-RF2 (n=22812). The vital status of each examined person was clarified once every 2 years. Information on fatal and non-fatal events was collected. Statistical processing was performed using the open-source statistical programming language and R environment (version 4.1). Associations were assessed using logistic regression. Kaplan-Meier curves were used to estimate survival. Associations with endpoints were assessed using Cox proportional hazards models.

Results. In the Russian population aged 25-64 years, the prevalence of T2D and prediabetes, assessed by IFG, was 6,9% (men — 7,1%, women — 6,7%) and 6,2% (men — 7,7, women — 5,0% (p<0,001)), respectively. Age, low level of education, obesity, including abdominal obesity, hypertension, tachycardia, hyperuricemia and lipid metabolism disorders were significantly associated with prediabetes, and for men, additionally, stress. Prediabetes and T2D demonstrated a significant decrease of survival, including cardiovascular survival, and the

occurrence of a composite endpoint. However, multivariate analysis adjusted for sex, age, and region of residence indicates a significant contribution of T2D, but not IFG.

Conclusion. To reduce the T2D burden in the Russian Federation, patients with T2D should be identified early and RFs should be controlled. Early detection of prediabetes plays a significant role in the prevention of T2D. In addition, T2D and prediabetes have common risk factors, and therefore common ways of prevention.

Keywords: diabetes, prediabetes, cardiovascular risk, all-cause mortality, cardiovascular mortality, ESSE-RF3.

Relationships and Activities: none.

Balanova Yu. A. * ORCID: 0000-0001-8011-2798, Shalnova S. A. ORCID: 0000-0003-2087-6483, Imaeva A. E. ORCID: 0000-0002-9332-0622, Kutsenko V. A. ORCID: 0000-0001-9844-3122, Kapustina A. V. ORCID: 0000-0002-9624-9374, Evstifeeva S. E. ORCID: 0000-0002-7486-4667, Muromtseva G. A. ORCID: 0000-0002-0240-3941, Ilev R. V. ORCID: 0000-0003-1163-911X, Shepel R. N. ORCID: 0000-0002-8984-9056, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: jevbalan@yandex.ru

Received: 22/04-2024

Revision Received: 13/05-2024

Accepted: 27/05-2024

For citation: Balanova Yu. A., Shalnova S. A., Imaeva A. E., Kutsenko V. A., Kapustina A. V., Evstifeeva S. E., Muromtseva G. A., Ilev R. V., Shepel R. N., Drapkina O. M. Prediabetes: prevalence, associations with cardiovascular risk factors and contribution to survival in the Russian population. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(5):4022. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4022. EDN ELJIPV

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ККТ — комбинированная конечная точка, НГН — нарушенная гликемия натощак, "НМИЦ ТПМ" — ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России, НТГ — нарушенная толерантность к глюкозе, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СД — сахарный диабет, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ФА — физическая активность, ФР — фактор(-ы) риска, ЭССЕ-РФ — "Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации", ADA — American Diabetes Association (Американская ассоциация диабета), IDF — International Diabetes Federation (Международная федерация диабета).

Введение

Сахарный диабет (СД) в современном мире является глобальной проблемой, по распространенности сравнимой с эпидемией. Международная федерация диабета (International Diabetes Federation, IDF) отмечает, что в возрасте 20-79 лет распространенность СД в мире в 2019г составила 9%, в 2021г — уже 10,5% (536,6 млн человек) и прогнозирует возрастание до 12,2% (783,2 млн) к 2045г с наибольшим приростом в странах со средним уровнем экономического развития [1]. Драматично складывается ситуация и в РФ: с 2000г численность пациентов с СД в стране удвоилась [2]. По данным Дедова И. И. и др. (2023), на 01.01.2023

в Федеральном регистре СД общая численность больных СД — 4962762 (3,31% населения страны), из которых СД 1 типа диагностирован у 5,58% (277,1 тыс.), СД 2 типа (СД2) — у 92,33% (4,58 млн), и 2,08% (104 тыс.) имеют другие типы СД [3]. Авторы отмечают рост СД в РФ с 2010 по 2022гг: СД 1 типа в 1,31 раза — со 146/100 тыс. населения до 191/100 тыс., СД2 — с 2036,2/100 тыс. до 3158,8/100 тыс. населения.

Коварство СД2 во многом связано с недооценкой его распространенности в популяции, т.к. для этого заболевания характерно длительное бессимптомное течение. Около половины больных СД не обращаются к врачу, и заболевание у них остается

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

- В мире отмечен рост частоты как сахарного диабета 2 типа (СД2), так и предиабета, являющегося установленным фактором риска СД.

Что добавляют результаты исследования?

- Распространенность СД2 в российской популяции 25-64 лет составила 6,9% (мужчины — 7,1%, женщины — 6,7%), частота предиабета (по нарушенной гликемии натощак) составила 6,2% (мужчины — 7,7%, женщины — 5,0%).
- Многофакторный анализ с поправкой на пол, возраст и регион продемонстрировал, что в ухудшение выживаемости и возникновение комбинированной конечной точки в Российской Федерации значимый вклад вносит наличие СД2, но не нарушенной гликемии натощак.

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

- Globally, there has been an increase in the incidence of both type 2 diabetes (T2D) and prediabetes, which is an established risk factor for diabetes.

What might this study add?

- The prevalence of T2D in the Russian population aged 25-64 years was 6,9% (men — 7,1%, women — 6,7%), while the prevalence of prediabetes (based on impaired fasting glycemia) was 6,2% (men — 7,7%, women — 5,0%).
- Multivariate analysis adjusted for sex, age and region demonstrated that T2D, but not impaired fasting glycemia, significantly decreases survival and increases the composite endpoint rate in the Russian Federation.

не выявленным [1]¹ или они обращаются несвоевременно. Повышение осведомленности населения о пороговых значениях показателей углеводного обмена и раннее выявление больных СД2 — важная задача медицинского сообщества. Одним из необходимых аспектов борьбы с эпидемией СД является контроль его факторов риска (ФР), среди которых установленным является предиабет. Предиабет — это нарушение углеводного обмена, при котором критерии СД не достигаются, но превышены нормальные значения глюкозы крови (включает любое из нарушений: нарушенную гликемию натощак (НГН) и нарушенную толерантность к глюкозе (НТГ))¹. Эти нарушения, рассматриваемые как предиабет, отражают естественное прогрессирование метаболизма глюкозы от нормогликемии к развитию СД2 и обратно. Есть различия в критериях последней. Так, Американская ассоциация диабета (American Diabetes Association, ADA) под НГН понимает уровень глюкозы плазмы натощак 5,6-6,9 ммоль/л, тогда как IDF и Российская ассоциация эндокринологов — 6,1-6,9 ммоль/л^{2,3} [4, 5].

Распространенность предиабета в мире неуклонно растет. Недавний (2021) метаанализ 50 исследований из 43 стран, проведенный Rooney MR, et al. (2023), продемонстрировал частоту НГН в по-

пуляции 5,8%, а НТГ — 9,1%. Авторы прогнозируют наибольший прирост частоты предиабета в странах с низким уровнем доходов к 2045г [6]. Ожидается, что в недалеком уже 2030г от предиабета будет страдать >470 млн населения Земли. 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%, соответственно³.

Оценить истинную распространенность предиабета в популяции позволяют эпидемиологические исследования, в основе которых лежит формирование представительной выборки населения регионов РФ оговоренного возрастного диапазона. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации) и его продолжение ЭССЕ-РФ2 представляют собой ценный материал для анализа эпидемиологических аспектов предиабета в РФ.

Цель исследования — оценить распространенность СД2 и предиабета в российской популяции 25-64 лет, ассоциации предиабета с ФР хронических неинфекционных заболеваний, изучить вклад нарушений углеводного обмена в смертность и возникновение сердечно-сосудистых событий.

Материал и методы

В анализ включены данные, полученные в одномоментных исследованиях — ЭССЕ-РФ (2012-2014гг) и ЭССЕ-РФ2 (2017г) [7]. Итоговая выборка составила 26418 человек (10268 мужчин и 16150 женщин). Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ "Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины" Минздрава России (в настоящее время — ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России ("НМИЦ ТПМ")); все обследуемые подписали информированное согласие. Исследование проведено в соответствии с этическими положениями

¹ Шестакова М. В., Драпкина О. М., Бакулин И. Г. и др. Диагностика, лечение и диспансерное наблюдение пациентов с предиабетом в условиях болезни первичной медико-санитарной помощи. Методические рекомендации; Издание — М.: ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, 2021 г., 40 с. https://gnicrptm.ru/wp-content/uploads/2020/08/minzdrav_prediabet.pdf (Accessed August 26, 2023).

² Клинические рекомендации. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. 2022, 228 с.

³ IDF Diabetes Atlas Tenth Edition. <https://diabetesatlas.org/>. Accessed July 27, 2023.

Хельсинкской декларации и Национальным стандартом РФ "Надлежащая клиническая практика GCP (Good Clinical Practice)" ГОСТ P52379-2005. Методическое сопровождение выполнено сотрудниками "НМИЦ ТПМ". Исследователи из каждого региона-участника прошли предварительное обучение, получили одинаковый набор инструментария, оборудования и расходных материалов.

Представительные выборки регионов сформированы по методу Киша по территориальному принципу на базе лечебно-профилактических учреждений как систематические стратифицированные многоступенчатые случайные. Более подробно формирование выборки описано ранее [7, 8]. Соотношение городского и сельского населения в выборке каждого региона приближено к 3:1. Отклик в исследовании составил около 80%.

Использован вопросник, сформированный по модульному принципу. В анализ вошли переменные: пол, возраст, тип поселения (городская и сельская местность) уровень образования (высшее, среднее и ниже среднего), семейное положение (в браке, в т.ч. гражданском/нет: никогда не был в браке, разведен, живут раздельно). Уровень дохода оценен косвенно по трем вопросам, характеризующим долю дохода, тратящуюся на еду, мнение респондентов о финансовых возможностях семьи и об обеспеченности по сравнению с другими семьями. По сумме баллов уровень дохода сгруппирован в 3 категории: "Низкий" — 3-8 баллов, "Средний" — 9-10 баллов, "Высокий" — 11-15 баллов.

Курение изучено с помощью стандартных вопросов, заимствованных из исследований RLMS (Russian Longitudinal Monitoring Survey, "Российский мониторинг экономического положения и здоровья населения") [9], SAHR (Stress Aging and Health in Russia) [10] в категориях: никогда не курил, курил в прошлом, курит в настоящий момент. Потребление алкоголя оценено при помощи вопросника, предложенного в исследовании RLMS. Под злоупотреблением алкоголем понимали потребление в пересчете на чистый этанол ≥ 168 г/нед. для мужчин, ≥ 84 г/нед. для женщин. Физическая активность (ФА) оценена по анкете GPAQ (Global physical activity questionnaire) с расчетом метаболических единиц (MET) и выделением категории низкой ФА. Под низкой ФА понимали суммарную ФА < 600 MET (в метаболическом эквиваленте).

Уровень психоэмоционального стресса оценен по PSS-10 (Perceived Stress Scale-10, "Шкале воспринимаемого стресса-10"). За высокий уровень стресса принято значение ≥ 21 балла. Для оценки частоты тревоги и депрессии использован вопросник HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale). В анализ вошли субклинически выраженные тревога/депрессия — $8 \leq \text{HADS} < 11$ баллов.

За недостаточное потребление овощей и фруктов принято количество < 400 г/сут.; за избыточное потребление соли — ежедневное потребление соленых продуктов (переработанное мясо или соленья и маринованные продукты) и/или досаливание готовой пищи.

Наличие заболеваний в анамнезе — перенесенных/имеющихся: ишемическая болезнь сердца (ИБС), стенокардия, инсульт, инфаркт миокарда и др. — оценивалось опросным методом при положительном ответе на вопрос: "Говорил ли Вам когда-нибудь врач, что у Вас имеются/имелись следующие заболевания?" Артериальная гипертензия (АГ) определялась при уровне систоли-

ческого артериального давления (АД) ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолического АД ≥ 90 мм рт.ст. или при приеме обследуемым антигипертензивных препаратов.

Наличие СД2 устанавливалось по эпидемиологическим критериям:

- положительный ответ на вопрос "Говорил ли Вам когда-нибудь врач, что у Вас имеется/имелся СД2?" и/или
- уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л (ВОЗ, 1999).

Наличие СД у родственников фиксировалось при положительном ответе на вопрос "Был ли у Ваших родственников (дедушки/бабушки, тети/дяди, двоюродных братьев/сестер) СД?" и "Был ли у Ваших родственников (родителей, братьев /сестер или собственного ребенка) СД?".

Масса тела оценена в категориях индекса массы тела (ИМТ) по формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$. Единица измерения — кг/м^2 . Окружность талии обследуемого измерена с точностью до 0,5 см в положении стоя. За ожирение принимали значение $\text{ИМТ} \geq 30,0 \text{ кг/м}^2$, абдоминальное ожирение — окружность талии у мужчин ≥ 102 см, у женщин ≥ 88 см.

Измерение АД и частоты сердечных сокращений проведено после 5-минутного отдыха в положении сидя, на правой руке обследуемого автоматическим тонометром; двукратно с интервалом ~2-3 мин. При анализе учитывалось среднее из двух измерений.

Взятие крови выполнено из локтевой вены натощак после 12 ч голодания. Биохимические показатели определяли на автоанализаторе Abbott Architect c8000 с использованием диагностических наборов фирмы "Abbott Diagnostic" (США). За предиабет, оцененный по НГН, в настоящем анализе принимали уровень глюкозы плазмы крови натощак 6,1-6,99 ммоль/л среди лиц без СД.

Из 14 регионов ЭССЕ-РФ и ЭССЕ-РФ2 сформировали когорту проспективного наблюдения ($n=22812$). Жизненный статус каждого обследованного уточнялся 1 раз в 2 года. Собрана информация о нефатальных событиях — сердечно-сосудистых осложнениях и новых случаях сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В случае смерти участника исследования причины смерти кодировались по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). В результате проспективного наблюдения за когортой с 2013 по 2021гг (медиана наблюдения — 7,5 лет) смерть от всех причин наступила у 407 (4,5%) мужчин и 281 (2,1%) женщин. Смерть от ССЗ наступила у 155 (1,5%) мужчин и 95 (0,6%) женщин. Комбинированная конечная точка (ККТ), включающая сердечно-сосудистую смерть и/или нефатальный инфаркт миокарда (ИМ) и/или острое нарушение мозгового кровообращения, наступила у 470 (4,6%) мужчин и 380 (2,4%) женщин.

Статистическая обработка выполнена с помощью языка статистического программирования и среды R (версия 4.1) с открытым исходным кодом. Качественные показатели описаны относительными частотами в процентах. Оценка различий между независимыми группами для непрерывных показателей проводилась при помощи критерия Манна-Уитни, для дискретных — при помощи точного теста Фишера. Проведена оценка ассоциаций при помощи логистической регрессии с поправкой на следующие ковариаты: возраст, уровень дохода, проживание в городе, семейное положение, курение, злоупотребление алкоголем, ФА, ожирение, абдоминальное ожирение, недостаточное

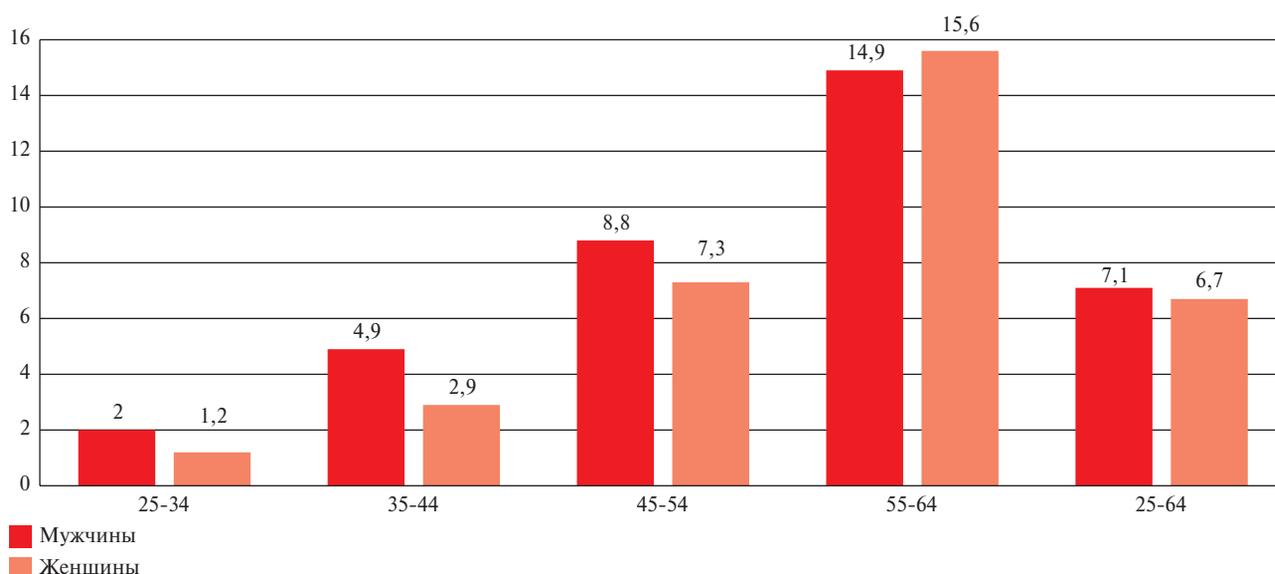


Рис. 1 Стандартизованная по возрасту распространенность СД2 в российской популяции (%).

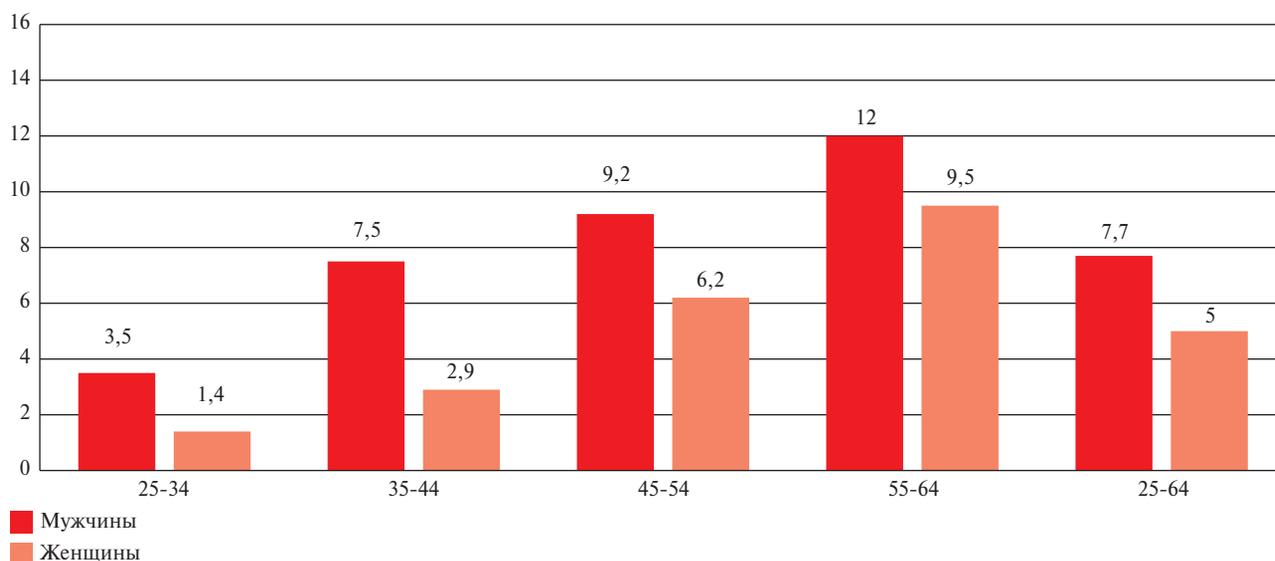


Рис. 2 Стандартизованная по возрасту распространенность предиабета в российской популяции (%).

потребление овощей и фруктов, избыточное потребление соли, наличие тревоги и депрессии, стресса, тахикардии. Список ковариат проверен на мультиколлинеарность: фактор инфляции дисперсии во всех применяемых моделях был <2 для всех ковариат.

Для оценки вероятности выживаемости к определенному моменту времени использованы кривые дожития Каплана-Мейера, сравнение которых проводилось с помощью лог-рангового теста с поправкой Холма. Ассоциации с конечными точками оценивались с помощью моделей пропорциональных рисков Кокса. В качестве ковариат включались пол, возраст и регион проживания участника. Значимость различий для всех проверяемых гипотез устанавливали на уровне $p < 0,05$.

Результаты

Распространенность СД2 в российской популяции 25-64 лет, оцененная по эпидемиологическим критериям (со стандартизацией по полу, возрасту,

образованию и типу поселения на основе Всероссийской переписи-2010), составила 6,9-7,1% среди мужчин и 6,7% среди женщин без значимых статистических различий (рисунок 1).

Стандартизованная распространенность предиабета, оцененная по НГН, составила 6,2%, и оказалась выше среди мужчин в сравнении с женщинами — 7,7 vs 5,0%, $p < 0,001$ (рисунок 2).

Выполнен многофакторный анализ, проанализировавший факторы, ассоциированные с НГН (таблица 1), с предварительным исключением из анализа лиц с СД2. Следует отметить, что эти факторы во многом схожи для мужчин и женщин — статистически значимо с НГН ассоциированы возраст, низкий уровень образования, ожирение, в т.ч. абдоминальное, АГ, тахикардия, гиперурикемия и нарушения липидного обмена, для мужчин дополнительно — стресс.

Таблица 1

Факторы, ассоциированные с наличием НГН в российской популяции (с исключением лиц с СД2)

Фактор	Мужчины		Женщины	
	OR (95% ДИ)*	p	OR (95% ДИ)*	p
Возраст 35-44	1,61 (1,21-2,14)	0,001	1,94 (1,29-2,97)	0,002
Возраст 45-54	2,2 (1,68-2,9)	0,000	3,05 (2,1-4,56)	0,000
Возраст 55-64	3,32 (2,53-4,39)	0,000	4,41 (3,03-6,63)	0,000
Низкий уровень образования	1,17 (1-1,38)	0,056	1,22 (1,04-1,44)	0,017
Низкий доход	0,97 (0,75-1,24)	0,797	0,75 (0,62-0,91)	0,004
Проживание в селе	0,87 (0,71-1,06)	0,178	0,74 (0,6-0,89)	0,002
Семейное положение (никогда не был в браке, разведен, живут раздельно)	1,05 (0,86-1,27)	0,640	0,98 (0,84-1,14)	0,794
Злоупотребление алкоголем	0,74 (0,52-1,03)	0,087	1,44 (0,8-2,43)	0,195
Курение	0,87 (0,74-1,03)	0,111	0,96 (0,74-1,23)	0,762
Низкая ФА	1,06 (0,9-1,25)	0,510	0,97 (0,82-1,13)	0,686
Избыточное потребление соли	1,04 (0,89-1,21)	0,620	1,08 (0,93-1,26)	0,302
Низкое потребление овощей и фруктов	1,03 (0,88-1,21)	0,683	0,89 (0,76-1,05)	0,170
Ожирение	1,33 (1,08-1,64)	0,008	1,73 (1,43-2,09)	0,000
Абдоминальное ожирение	1,32 (1,07-1,63)	0,010	1,35 (1,11-1,66)	0,003
Тревога ≥ 8 баллов	0,82 (0,66-1,01)	0,068	0,85 (0,72-1)	0,055
Депрессия ≥ 8 баллов	0,9 (0,72-1,12)	0,354	1,13 (0,95-1,35)	0,156
Стресс ≥ 21 балла	1,39 (1,1-1,74)	0,006	0,97 (0,8-1,17)	0,772
Тахикардия (>80 уд./мин)	1,24 (1,03-1,48)	0,020	1,36 (1,15-1,61)	0,000
ИМ	1,2 (0,8-1,77)	0,360	1,23 (0,67-2,11)	0,481
Инсульт	0,83 (0,5-1,32)	0,461	0,74 (0,43-1,19)	0,243
АГ	1,53 (1,28-1,84)	0,000	1,64 (1,37-1,98)	0,000
Гиперурикемия	1,43 (1,2-1,7)	0,000	2,03 (1,71-2,4)	0,000
Гиперхолестеринемия	1,3 (1,09-1,55)	0,004	1,13 (0,94-1,37)	0,192
Гипертриглицеридемия	1,56 (1,32-1,85)	0,000	1,47 (1,25-1,74)	0,000
Гипоальфахолестеринемия	1,03 (0,83-1,27)	0,792	1,04 (0,86-1,25)	0,677

Примечание: АГ — артериальная гипертония, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, СД — сахарный диабет 2 типа, ФА — физическая активность, *OR — odds ratio (отношения шансов) приведены для многофакторной модели логистической регрессии с включением в качестве ковариат социально-демографических и клинических показателей, описанных в разделе статистического анализа.

Выполнено сравнение распространенности предиабета и СД2 в зависимости от наличия родственников, имеющих СД. Получено, что у мужчин и женщин, имеющих СД2, чаще встречаются родственники, имеющие заболевание ($p < 0,001$ для мужчин и женщин) (рисунки 3 и 4). У мужчин и женщин, имеющих предиабет, родственники с СД встречаются не чаще, чем у здоровых участников ($p = 0,53$ для мужчин и $p = 0,063$ для женщин). Однако, если ограничиться только близкими родственниками, то у женщин с предиабетом значимо чаще встречаются родственники с СД, чем у здоровых женщин ($p < 0,001$).

Для оценки вклада НГН наряду с СД2 в смертность в российской популяции проведен анализ, который показал, что все три кривые общей выживаемости статистически значимо различаются между собой ($p < 0,001$), ухудшение выживаемости отмечено уже при наличии НГН (рисунок 5). Кривые Каплана-Мейера, характеризующие сердечно-сосудистую выживаемость, при более пологом расположении, демонстрируют те же статистически значимые зако-

номерности — хуже выживаемость при наличии предиабета в сравнении с неимеющими такового, а худшие показатели выживаемости — у имеющих СД (рисунок 6). Также была проведена оценка вклада нарушений углеводного обмена в возникновение ККТ (смерть от ССЗ и нефатальные события). Кривые выживаемости лиц с НГН и, особенно, с СД2 располагались статистически значимо ниже, показывая ухудшение выживаемости, в сравнении с лицами без изучаемых факторов (рисунок 7).

Заметим, что кривые выживаемости подвержены влиянию ковариат, поэтому был проведен анализ выживаемости при помощи моделей Кокса. Результаты многофакторного анализа с поправкой на пол, возраст и регион проживания свидетельствовали о значимости только наличия СД2, но не НГН (таблица 2).

Обсуждение

В современном мире СД2 представляет собой глобальную проблему ввиду роста его распространенности и ассоциированного с заболеванием

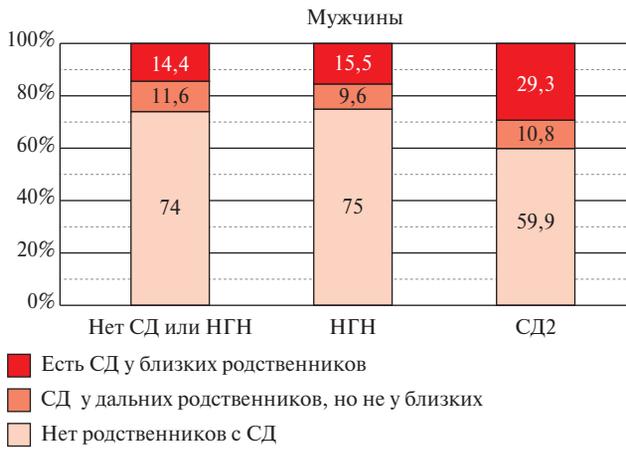


Рис. 3 Наличие СД у родственников среди мужчин 25-64 лет в зависимости от статуса СД2 (%).
Примечание: НГН — нарушенная гликемия натощак, СД — сахарный диабет, СД2 — СД 2 типа.

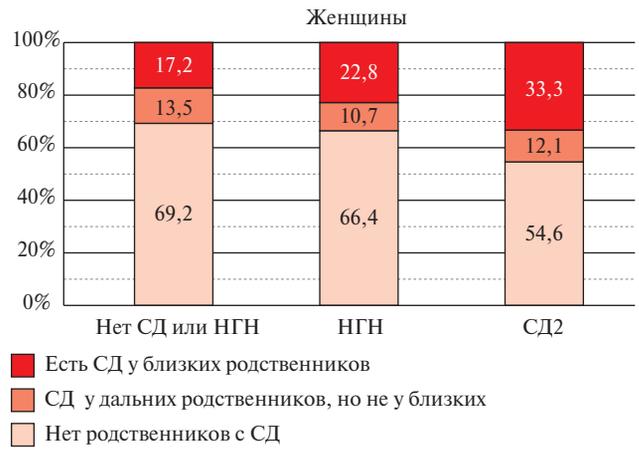


Рис. 4 Наличие СД у родственников среди женщин 25-64 лет в зависимости от статуса СД2. (%).
Примечание: НГН — нарушенная гликемия натощак, СД — сахарный диабет, СД2 — СД 2 типа.

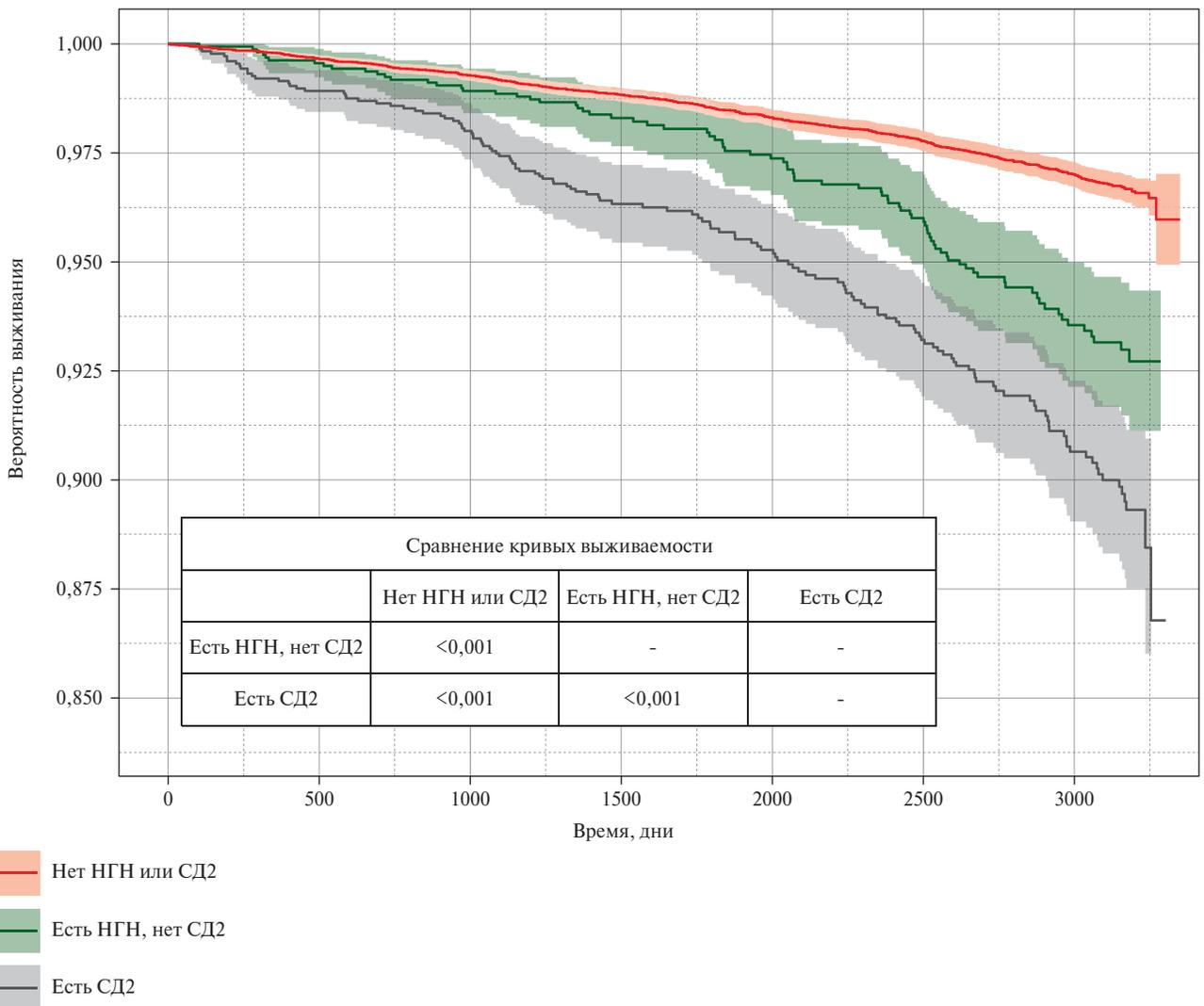


Рис. 5 Выживаемость в российской популяции в зависимости от наличия СД2 и НГН.
Примечание: НГН — нарушенная гликемия натощак, СД2 — сахарный диабет 2 типа.

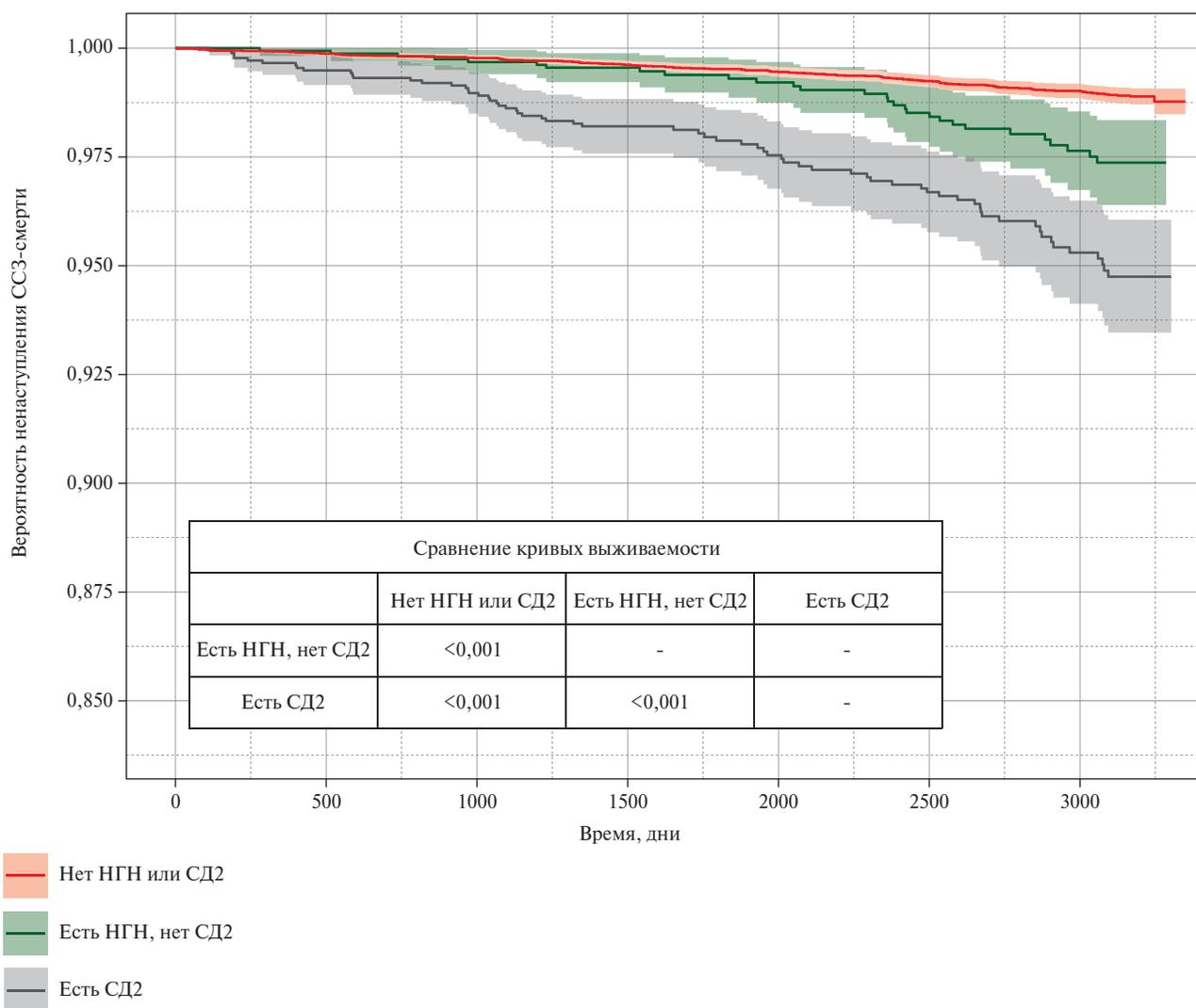


Рис. 6 Сердечно-сосудистая выживаемость в российской популяции в зависимости от наличия СД2 и НГН. Примечание: НГН — нарушенная гликемия натощак, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Таблица 2

Вклад НГН и СД2 в общую, сердечно-сосудистую смертность и возникновение ККТ

Показатель	Общая смертность		Сердечно-сосудистая смертность		ККТ	
	HR (95% ДИ)	p	HR (95% ДИ)	p	HR (95% ДИ)	p
НГН	1,26 (1-1,6)	0,054	1,31 (0,88-1,96)	0,185	1,17 (0,93-1,46)	0,183
СД2	1,85 (1,52-2,24)	0,001	2,66 (1,97-3,57)	0,0001	1,88 (1,58-2,24)	0,001

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ККТ — комбинированная конечная точка, НГН — нарушенная гликемия натощак, СД2 — сахарный диабет 2 типа, HR — hazard ratio (отношение рисков).

социально-экономического ущерба [1, 11]. Настоящий анализ, оценивший СД2 в представительных выборках населения 25-64 лет по материалам исследований ЭССЕ-РФ и ЭССЕ-РФ2, выявил, что стандартизованная частота СД2 в российской популяции составила 6,9% без значимых гендерных различий, но с выраженной возрастной динамикой.

Предиабет является значимым ФР развития СД2². Изучая риск прогрессирования предиабета в СД2, Veulens JWJ, et al. приводят итоги исследования, включившего >10 тыс. участников, имеющих пре-

диабет (по критериям IFG-ADA), из которых у 70% в течение 10 лет развился СД2, а также результаты Роттердамского исследования (проспективное наблюдение 10 тыс. участников со средним возрастом 65,2 лет), в котором риск перехода предиабета в СД2 для 45-летних составил 74% [12]. Как показал анализ, выполненный Rooney MR, et al. (2023) и включивший >7 тыс. публикаций из 43 стран, среди лиц 20-79 лет частота НГН составила 5,8% с прогнозом роста до 6,5% к 2045г [6]. В выполненном нами анализе частота стандартизованной по возрасту НГН оказалась не-

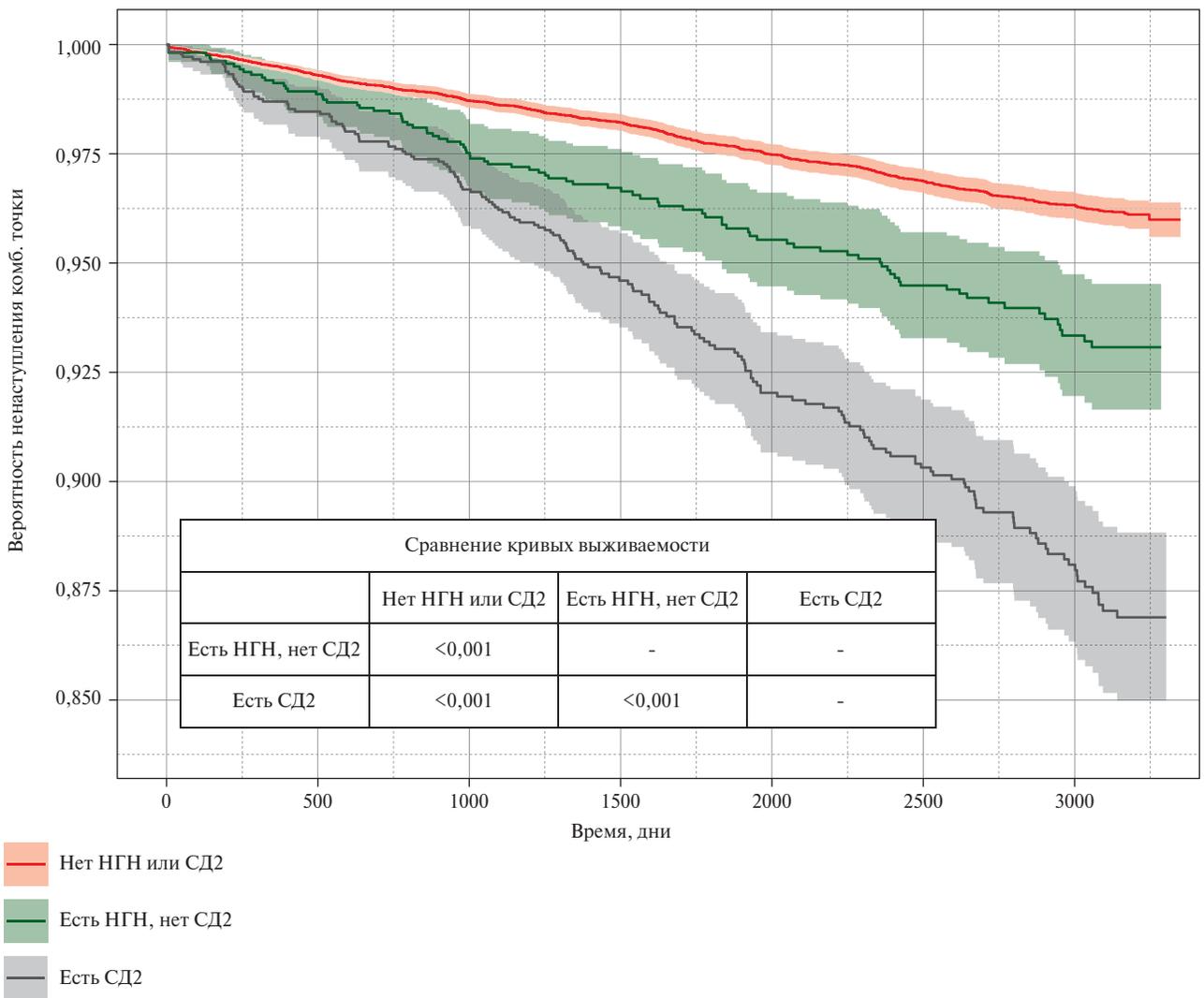


Рис. 7 Вероятность наступления ККТ в российской популяции в зависимости от наличия СД2 и НГН. Примечание: ККТ — комбинированная конечная точка, НГН — нарушенная гликемия натощак, СД2 — сахарный диабет 2 типа.

сколько выше и составила 6,2% — выше среди мужчин в сравнении с женщинами — 7,7 vs 5,0% ($p < 0,001$).

Ожидаемо, в настоящем анализе наиболее тесные связи предиабета обнаружены с возрастом, ожирением, гиперурикемией, АГ, нарушениями липидного обмена. Ожирение является определяющим ФР развития нарушений углеводного обмена. Риск развития СД2 возрастает при увеличении массы жировой ткани в организме. Основой ассоциации ожирения и нарушений углеводного обмена является развитие вторичной инсулинорезистентности на фоне гипертрофии и дисфункции жировых клеток [13]. В исследовании NATION выявлена четкая связь между увеличением массы тела и риском нарушений углеводного обмена — распространенность СД2 возрастала от 1,1% у лиц с нормальной массой тела до 12% у пациентов с ожирением, с 7,4 до 33,1% у лиц с предиабетом [14]. Значимость гиперурикемии хорошо установлена на всех этапах развития СД2 — в развитие СД и его прогрессирование вовлечены

нарушения пуринового обмена, касающиеся его заключительного этапа — образования мочевой кислоты. При клинических формах СД наличие гиперурикемии свидетельствует о метаболическом неблагополучии и поражении почек [15]. Российские эксперты подчеркивают роль гиперурикемии как модифицируемого ФР развития и прогрессирования основных хронических неинфекционных заболеваний — АГ, атеросклеротические ССЗ, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, метаболический синдром, синдром обструктивного апноэ во сне, а также СД2 [16]. Выявленные ассоциации предиабета с липидными нарушениями хорошо согласуются с опубликованными ранее работами. Так, саудовские исследователи описали связь между высоким уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности и предиабетом, остающуюся значимой после поправки на ИМТ и возраст [17]. Исследование NHANES (National Health And Nutrition Examination Survey) (2011-2014гг) продемонстриро-

вало более высокую распространенность дислипидемии (уровень холестерина, не входящего в состав липопротеинов высокой плотности $\geq 4,1$ ммоль/л) у лиц с предиабетом, чем у лиц с нормогликемией — 51,2 vs 31,0%, соответственно [18].

Ассоциации предиабета с ФР хронических неинфекционных заболеваний были рассмотрены в систематическом обзоре Siddiqui S, et al. (2020). Для мужчин авторы выявили наиболее тесные связи с абдоминальным ожирением, дислипидемией, курением и злоупотреблением алкоголем. Среди женщин выявлены ассоциации с нерациональным питанием и АГ. Интересно, что связи предиабета и ФР были наиболее выражены среди мужчин, возможно, это связано с большей распространенностью среди них поведенческих ФР [19]. Полученные нами ассоциации говорят об общности подхода к выявлению и коррекции ФР СД2 и предиабета на уровне популяции. Меры популяционной профилактики, направленные на коррекцию ФР хронических неинфекционных заболеваний, — важный компонент профилактики предиабета и СД2. Объединенный анализ 4 когорт — Dongfeng-Tongji (DFTJ) и Kailuan (Китай), британского Биобанка и NHANES (США), включивший >120 тыс. участников, рассмотрел значимость для лиц с предиабетом таких компонентов здорового образа жизни как отсутствие курения или отказ от курения в течение ≥ 10 лет, низкое или умеренное употребление алкоголя, оптимальная ФА, здоровое питание и оптимальная окружность талии (в балльной оценке от 0 до 5). Исследователи установили, что приверженность здоровому образу жизни ассоциируется со значительно более низким риском развития СД2 и его основных осложнений среди взрослых с предиабетом [20].

Анализ выживаемости в популяции в связи с наличием НГН и СД2, проведенный в настоящем исследовании, демонстрирует значимость каждой из этих переменных как для общей, так и для сердечно-сосудистой выживаемости, а также для возникновения ККТ. Однако при поправке на возраст и регион проживания значимость сохраняется лишь для СД2. Связь СД2 со смертностью показана во многих исследованиях. Следует отметить, что в РФ среди причин смерти лиц с СД лидируют болезни системы кровообращения, среди которых на первом месте — хроническая сердечная недостаточность, атеросклеротические ССЗ, ИБС и ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения и острые сердечно-сосудистые события [2]. Высокую смертность от ССЗ при СД связывают с инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией и гипергликемией [21]. В настоящем анализе, основанном на обследовании представительных выборок населения, предиабет оценен по НГН, вследствие чего, возможно, не удалось обнаружить связь предиабета со смертностью. Повышение риска

смерти от всех причин и новых случаев нефатальных сердечно-сосудистых событий, возникновения ИБС, ИМ, сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий, хронических заболеваний почек, некоторых видов рака, деменции при наличии предиабета отмечено в своде 16 метаанализов проспективных исследований, выполненном Schlesinger S, et al. [22]. Ассоциации с общей смертностью были выше для предиабета, определяемого по гликированному гемоглобину (HbA_{1c}), чем по НТГ [22]. С этими результатами хорошо согласуются данные метаанализа ученых Китая. На материалах 129 исследований и >10 млн участников выявлено, что предиабет ассоциирован с повышенным риском смерти от всех причин и сердечно-сосудистой смерти. Авторы показали, что НТГ сопряжена с более высоким риском смерти от всех причин, ИБС и инсульта, чем НГН [23]. Следует отметить общий вывод всех исследователей — ранняя диагностика и лечение предиабета — важный компонент профилактики ССЗ.

Ограничения исследования. В анализ вошли данные, полученные при обследовании представительных выборок мужчин и женщин 25-64 лет, проживающих в 15 регионах РФ с исключением лиц, ведущих асоциальный образ жизни и тяжелых больных/нетранспортабельных, т.к. сбор данных на дому не был предусмотрен протоколом исследования. Для оценки распространенности предиабета в популяции использованы показатели НГН.

Заключение

Актуальность проблемы СД2 в РФ определяется ростом распространенности заболевания, согласующимся с общемировыми тенденциями, а также демографическим старением населения, увеличивающим пул больных СД. На пути снижения бремени этого заболевания важнейшей задачей является раннее выявление больных СД2, а также повышение грамотности населения в отношении своего здоровья и приверженность здоровому образу жизни, регулярное прохождение диспансеризации, знание критериев, отражающих нормальную работу организма — уровень глюкозы крови, АД и т.д. В снижении бремени СД2 важной составляющей является контроль его ФР в популяции. Установленным ФР для СД2 является предиабет, его раннее выявление в рамках диспансеризации и профилактических осмотров играет значимую роль в профилактике СД2. Кроме того, СД2 и предиабет имеют общие ФР, следовательно, профилактические программы должны иметь общие точки приложения.

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

Литература/References

- Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022; 183:109119. doi:10.1016/J.DIABRES.2021.109119.
- Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Diabetes epidemiology in Russia: what has changed over the decade? *Therapeutic Archive.* 2019;91(10):4-13. (In Russ.) Шестакова М.В., Владимировна ШМ, Викулова О.К. и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? *Терапевтический архив.* 2019;91(10):4-13. doi:10.26442/00403660.2019.10.000364.
- Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010-2022. *Diabetes mellitus.* 2023;26(2):104-23. (In Russ.) Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010-2022 гг. *Сахарный диабет.* 2023;26(2):104-23. doi:10.14341/DM13035.
- Committee ADAPP. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022;45(Suppl 1):S17-38. doi:10.2337/DC22-S002.
- Aschner P. IDF Clinical Practice Recommendations for managing Type 2 Diabetes in Primary Care Chair: Core Contributors. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;132:169-70. doi:10.1016/j.diabres.2017.09.002.
- Rooney MR, Fang M, Ogurtsova K, et al. Global Prevalence of Prediabetes. *Diabetes Care.* 2023;46(7):1388-94. doi:10.2337/dc22-2376.
- Scientific Organizing Committee of the ESSE-RF. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. *Профилактическая Медицина.* 2013;16(6):25-34. (In Russ.) Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. Профилактическая медицина. 2013;16(6):25-34.
- Balanova YuA, Gomanova LI, Evstifeeva SE, et al. Epidemiological monitoring of risk factors for chronic noncommunicable diseases at the regional level: the main aspects of the organization and conduct of the study. Educational and methodical manual. M.: ROPNIZ, LLC "Silicea-Polygraph", 2023. 92 p. (In Russ.) Баланова Ю.А., Гоманова Л.И., Евстифеева С.Е. и др. Эпидемиологический мониторинг факторов риска хронических неинфекционных заболеваний на региональном уровне: основные аспекты организации и проведения исследования. Учебно-методическое пособие. М.: РОПНИЗ, ООО "Силлиция-Полиграф", 2023. 92 с. ISBN: 978-5-6051340-5-3. doi:10.15829/ROPNIZ-b2-2024. EDN XSKWWP.
- Zohoori N, Mroz TA, Popkin B, et al. Monitoring the economic transition in the Russian Federation and its implications for the demographic crisis — the Russian Longitudinal Monitoring Survey. *World Dev.* 1998;26(11):1977-93. doi:10.1016/s0305-750x(98)00099-0.
- Shkolnikova M, Shalnova S, Shkolnikov VM, et al. Biological mechanisms of disease and death in Moscow: rationale and design of the survey on Stress Aging and Health in Russia (SAHR). *BMC Public Health.* 2009;9:293. doi:10.1186/1471-2458-9-293.
- Dedov II, Koncevaaya AV, Shestakova MV, et al. Economic evaluation of type 2 diabetes mellitus burden and its main cardiovascular complications in the Russian Federation. *Diabetes mellitus.* 2016;19(6):518-27. (In Russ.) Дедов И.И., Концевая А.В., Шестакова М.В. и др. Экономические затраты на сахарный диабет 2 типа и его основные сердечно-сосудистые осложнения в Российской Федерации. *Сахарный диабет.* 2016; 19(6):518-27. doi:10.14341/DM8153.
- 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.
- Lavrenova EA, Drapkina OM. Insulin Resistance in Obesity: Pathogenesis and Effects. *Obesity and metabolism.* 2020;17(1):48-55. (In Russ.) Лавренова Е.А., Драпкина О.М. Инсулинорезистентность при ожирении: причины и последствия. *Ожирение и метаболизм.* 2020;17(1):48-55. doi:10.14341/omet9759.
- Dedov I, Shestakova M, Benedetti MM, et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the adult Russian population (NATION study). *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;115:90-5. doi:10.1016/j.diabres.2016.02.010.
- Madyanov IV. Hyperuricemia and diabetes mellitus. *RMJ. Medical Review.* 2019;1(1):20-4. (In Russ.) Мадьянов И.В. Гиперурикемия и сахарный диабет. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2019;1(1):20-4.
- Drapkina OM, Mazurov VI, Martynov AI, et al. "Focus on hyperuricemia". The resolution of the Expert Council. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2023;22(4):3564. (In Russ.) Драпкина О.М., Мазуров В.И., Мартынов А.И. и др. "В фокусе гиперурикемия". Резолюция Совета экспертов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2023;22(4):3564. doi:10.15829/1728-8800-2023-3564.
- Al Amri T, Bahijri S, Al-Raddadi R, et al. The association between prediabetes and dyslipidemia among attendants of primary care Health Centers in Jeddah, Saudi Arabia. *Diabetes, Metab Syndr Obes.* 2019;12:2735-43. doi:10.2147/DMSO.S233717.
- Ali MK, Bullard KMK, Saydah S, et al. Cardiovascular and renal burdens of prediabetes in the USA: analysis of data from serial cross-sectional surveys, 1988-2014. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(5):392-403. doi:10.1016/S2213-8587(18)30027-5.
- Siddiqui S, Zainal H, Harun SN, et al. Gender differences in the modifiable risk factors associated with the presence of prediabetes: A systematic review. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2020;14(5):1243-52. doi:10.1016/J.DSX.2020.06.069.
- Zhang YB, Pan XF, Lu Q, et al. Associations of combined healthy lifestyles with cancer morbidity and mortality among individuals with diabetes: results from five cohort studies in the USA, the UK and China. *Diabetologia.* 2022;65(12):2044-55. doi:10.1007/s00125-022-05754-x.
- Stepanchenko OA, Barinov EH, Khokhlova TYu, et al. The main causes of mortality in persons with diabetes mellitus. Risk factors and clinical errors. *Zdravookhranenie Yugra. Experience and innovations.* 2022;3(32):43-55. (In Russ.) Степанченко О.А., Баринев Е.Х., Хохлова Т.Ю. и др. Основные причины смертности у лиц с сахарным диабетом. Факторы риска и клинические ошибки. *Здравоохранение Югры. Опыт и инновации.* 2022; 3(32):43-55.
- Schlesinger S, Neuenschwander M, Barbaresco 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):275-85. doi:10.1007/s00125-021-05592-3.
- 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;15;370:m2297. doi:10.1136/bmj.m2297.

Метеозависимость: миф или реальность? Оценка связи между сердечно-сосудистыми заболеваниями и метеорологическими условиями по данным стационара г. Москвы

Драпкина О. М.¹, Зырянов С. К.^{2,3}, Шепель Р. Н.¹, Орлов Д. О.³, Рогожкина Е. А.¹, Егоров П. В.³, Явелов И. С.¹

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ²ФГАУ ВО "Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы". Москва; ³ГБУЗ "ГКБ № 24 ДЗМ". Москва, Россия

Многие пациенты и некоторые врачи связывают ухудшение течения сердечно-сосудистых заболеваний с метеозависимостью: перепадом атмосферного давления и температуры воздуха. Существующие суждения об отсутствии влияния погодных факторов на повышение общей заболеваемости и недостаток научной проработки данного вопроса свидетельствуют о необходимости изучения взаимосвязи сердечно-сосудистых заболеваний и метеорологических условий.

Цель. Оценить частоту госпитализаций с симптомным повышением артериального давления (АД), фибрилляцией предсердий (ФП), декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ХСН) в стационар г. Москвы в зависимости от метеорологических условий.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ количества экстренных госпитализаций пациентов с симптомным повышением АД, нарушением ритма по типу ФП, декомпенсацией ХСН в ГКБ № 24 г. Москвы в период с 01.10.2018 по 30.09.2019. В качестве источника метеорологических данных использовалась информация с сайта www.weather.com. Ежедневно оценивались показатели: температура (t) воздуха днем, t воздуха ночью, максимальный перепад t воздуха за сут., атмосферное давление, максимальный перепад атмосферного давления за сут., количество атмосферных осадков. Для оценки статистической значимости использовались критерии Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса. Проводился корреляционный анализ, с помощью множественной линейной регрессии строилась прогностическая модель.

Результаты. За период с 01.10.2018 по 30.09.2019 в ГКБ № 24 было госпитализировано 4354 пациента с симптомным повышением АД и/или нарушением ритма по типу ФП и/или декомпенсацией ХСН. Наибольшее количество госпитализаций приходилось на ноябрь, декабрь и январь. Медиана количества поступлений за сут. составила 12 пациентов. При сравнении среднего количества пациентов, поступивших в стационар за сут., в зависимости от t воздуха днем и ночью получены статистически значимые различия ($p < 0,001$): при t воздуха $\geq 0^\circ$ С днем и ночью количество пациентов было меньше по сравнению с теми, кто поступил при отрицательных температурах. Были установлены статистически значимые обратные корреляционные связи количества пациентов, госпита-

лизированных с симптомным повышением АД, ФП и ДХСН за сут., с t воздуха ночью (коэффициент корреляции $r = -0,339$; $p < 0,001$), t воздуха днем ($r = -0,316$; $p < 0,001$), перепадом t за 48 ч ($r = -0,205$; $p < 0,001$); были выявлены прямые корреляционные связи с атмосферным давлением ($r = 0,106$; $p = 0,044$) и его перепадами ($r = 0,115$; $p = 0,028$). Все выявленные связи имели умеренную силу по шкале Чеддока. При построении прогностической модели статистически значимым показателем, связанным с количеством госпитализаций в стационар за сут., оказалась только t воздуха в ночное время. При снижении t воздуха ночью на каждые $7,5^\circ$ С < 0 ожидается госпитализация на 1 пациента больше с симптомным повышением АД, декомпенсацией ХСН или пароксизмом ФП.

Заключение. Отрицательная t воздуха в мегаполисе ассоциирована с увеличением госпитализаций в стационар по поводу симптомных повышений АД, нарушений ритма по типу ФП или декомпенсации ХСН. Атмосферное давление и количество осадков не влияют на рассматриваемые состояния.

Ключевые слова: метеозависимость, атмосферное давление, температура воздуха, фибрилляция предсердий, декомпенсация хронической сердечной недостаточности.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 02/04-2024

Рецензия получена 29/04-2024

Принята к публикации 08/05-2024



Для цитирования: Драпкина О. М., Зырянов С. К., Шепель Р. Н., Орлов Д. О., Рогожкина Е. А., Егоров П. В., Явелов И. С. Метеозависимость: миф или реальность? Оценка связи между сердечно-сосудистыми заболеваниями и метеорологическими условиями по данным стационара г. Москвы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(5):4002. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4002. EDN DVQFQR

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

[Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный врач РФ, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава России, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Зырянов С. К. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии Медицинского института, зам. главного врача по терапии, главный внештатный специалист по клиническим исследованиям, ORCID: 0000-0002-6348-6867, Шепель Р. Н. — к.м.н., зам. директора по перспективному развитию медицинской деятельности, главный внештатный специалист-терапевт ЦФО Минздрава России, ORCID: 0000-0002-8984-9056, Орлов Д. О. — зав. отделением реанимации и интенсивной терапии № 2, врач-кардиолог, врач-анестезиолог-реаниматолог, ORCID: 0000-0002-0994-8880, Рогожкина Е. А.* — м.н.с. лаборатории кардиовизуализации, вегетативной регуляции и сомнологии, ORCID: 0000-0001-8993-7892, Егоров П. В. — врач-кардиолог, врач-анестезиолог-реаниматолог, ORCID: 0000-0001-6736-2207, Явелов И. С. — д.м.н., доцент, руководитель отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при нефункциональных заболеваниях, ORCID: 0000-0003-2816-1183].

Meteoropathy: myth or reality? Assessment of the relationship between cardiovascular diseases and weather conditions according to data from a Moscow hospital

Drapkina O. M.¹, Zyryanov S. K.^{2,3}, Shepel R. N.¹, Orlov D. O.³, Rogozhkina E. A.¹, Egorov P. V.³, Yavelov I. S.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Peoples' Friendship University of Russia. Moscow;

³City Clinical Hospital № 24. Moscow, Russia

Many patients and some doctors associate the worsening of cardiovascular diseases with meteoropathy (changes in atmospheric pressure and air temperature). Opinion about lack of weather influence on the increase in overall morbidity and the lack of related research data indicate the need to study the relationship between cardiovascular diseases and meteorological conditions.

Aim. To assess the prevalence of hospitalizations with symptomatic increases in blood pressure (BP), atrial fibrillation (AF), and decompensated heart failure (HF) in a Moscow hospital depending on meteorological conditions.

Material and methods. This retrospective analysis of the number of emergency hospitalizations of patients with symptomatic increases in blood pressure, AF, and decompensated HF in Moscow City Clinical Hospital № 24 was carried out in the period from October 1, 2018 to September 30, 2019. Information from the website www.weather.com was used as a source of meteorological data. The following indicators were assessed daily: daytime air temperature (t), nighttime air temperature, maximum diurnal air temperature variation, atmospheric pressure, maximum diurnal atmospheric pressure variation, amount of precipitation. To assess statistical significance, the Mann-Whitney and Kruskal-Wallis tests were used. A correlation analysis was carried out, and a prognostic model was created using multiple linear regression.

Results. During the period from October 1, 2018 to September 30, 2019, 4354 patients were hospitalized at City Clinical Hospital № 24 with symptomatic BP increase and/or AF and/or decompensated HF. The highest number of hospitalizations occurred in November, December and January. The median number of admissions per day was 12 patients. When comparing the mean number of patients admitted to the hospital per day, depending on day- and nighttime air temperature, following statistically significant differences were obtained ($p < 0,001$): with day- and nighttime air temperature $\geq 0^\circ\text{C}$, the number of admissions was less compared to sub-zero temperatures. Significant inverse correlations were established between the number of patients hospitalized with symptomatic BP increase, AF and HF per day, with air temperature at night (correlation coefficient $r = -0,339$; $p < 0,001$), air t during the day ($r = -0,316$; $p < 0,001$), temperature difference over

48 hours ($r = -0,205$; $p < 0,001$); direct correlations with atmospheric pressure ($r = 0,106$; $p = 0,044$) and its changes ($r = 0,115$; $p = 0,028$) were identified. All identified relationships were of moderate strength. According to prognostic model, only nighttime air temperature turned out to be a significant indicator associated with the hospitalization rate per day. With a decrease in air temperature at night for every $7,5^\circ\text{C} < 0$, one more patient is expected to be hospitalized with a symptomatic BP increase, decompensated HF, or paroxysmal AF.

Conclusion. Negative air temperature in a metropolis is associated with an increase in hospitalizations for symptomatic BP increase, AF or decompensated HF. Atmospheric pressure and precipitation do not affect these conditions.

Keywords: meteoropathy, atmospheric pressure, air temperature, atrial fibrillation, decompensated heart failure.

Relationships and Activities: none.

Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Zyryanov S. K. ORCID: 0000-0002-6348-6867, Shepel R. N. ORCID: 0000-0002-8984-9056, Orlov D. O. ORCID: 0000-0002-0994-8880, Rogozhkina E. A. * ORCID: 0000-0001-8993-7892, Egorov P. V. ORCID: 0000-0001-6736-2207, Yavelov I. S. ORCID: 0000-0003-2816-1183.

*Corresponding author:
lizarogozhkina@gmail.com

Received: 02/04-2024

Revision Received: 29/04-2024

Accepted: 08/05-2024

For citation: Drapkina O. M., Zyryanov S. K., Shepel R. N., Orlov D. O., Rogozhkina E. A., Egorov P. V., Yavelov I. S. Meteoropathy: myth or reality? Assessment of the relationship between cardiovascular diseases and weather conditions according to data from a Moscow hospital. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(5):4002. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4002. EDN DVOFQR

АД — артериальное давление, ГКБ — городская клиническая больница, ДХСН — декомпенсация хронической сердечной недостаточности, ИМ — инфаркт миокарда, ОИМ — острый инфаркт миокарда, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФП — фибрилляция предсердий, t — температура(ы).

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают лидирующее положение в структуре заболеваемости и смертности населения от хронических неинфекционных заболеваний [1]. Врачебным сообществом всесторонне изучены факторы риска развития хронических неинфекционных заболеваний и их осложнений. К ним относятся: отягощенная наследственность, курение, нерациональное питание, низкий уровень физической активности, чрезмерное потребление алкоголя, избыточная масса тела и ожирение, повышенное артериальное давление (АД), повышенный уровень холестерина и глюкозы, психосоциальные факторы и старческая астения [2]. Помимо этого, большое внимание уделяется изуче-

нию влияния климатических и погодных факторов на здоровье популяции. Существуют данные об увеличении риска развития заболеваний, смерти и частоты госпитализаций в зависимости от t окружающей среды [3]. О связи сезонных колебаний t и изменении устойчивости сердечно-сосудистой системы сообщалось еще >25 лет назад [4]. Если увеличение частоты обострений и госпитализаций в холодное время года у пациентов с заболеваниями органов дыхания, такими как пневмония и хроническая обструктивная болезнь легких, можно связать с повышением риска заражения респираторными инфекциями [5], то увеличение частоты хронических ССЗ не всегда объяснимо изменением погодных условий. Связь между сезонными колебаниями погодных

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Влияние метеорологических факторов, особенно изменение их параметров, на здоровье человека многогранно и неоднозначно.
- Резкие изменения температуры окружающей среды могут увеличить заболеваемость, смертность и частоту госпитализаций.

Что добавляют результаты исследования?

- Отрицательная температура воздуха в мегаполисе ассоциирована с увеличением госпитализаций в стационар по поводу симптомных повышений артериального давления, нарушений ритма по типу фибрилляции предсердий или декомпенсации хронической сердечной недостаточности.

Key messages

What is already known about the subject?

- The influence of meteorological factors, especially changes in their parameters, on human health is multifaceted and ambiguous.
- Rapid changes in ambient temperature can increase morbidity, mortality, and hospitalization.

What might this study add?

- Negative air temperatures in a metropolis are associated with an increase in hospitalizations for symptomatic blood pressure increase, arrhythmias such as atrial fibrillation, or decompensated heart failure.

факторов с риском развития заболеваний и смерти от сердечно-сосудистой патологии была исследована в нескольких странах с различными климатическими условиями.

Проведенный анализ литературы позволяет сделать вывод о наличии взаимосвязи декомпенсации ССЗ с сезоном, временем суток и t воздуха [6, 7]. На примере ряда исследований было показано, что низкая t воздуха связана с более частым развитием сосудистых катастроф (острый инфаркт миокарда (ОИМ), острое нарушение мозгового кровообращения) из-за физиологических изменений в крови (например, увеличения вязкости и уровня холестерина, повышения АД) [8, 9]. Mohammad MA, et al. в крупном общенациональном исследовании Швеции показали, что низкая среднесуточная t воздуха связана с риском развития ОИМ [10]. К аналогичным выводам приходили ученые с разных точек земного шара вне зависимости от климатического региона исследуемой популяции [11, 12]. Наряду с этим, при поиске связи высокой t воздуха с частотой развития ОИМ в литературе имеются противоречивые данные. В нескольких исследованиях был показан повышенный риск при воздействии более высоких температур [13-15], в то время как в других значительных эффектов обнаружено не было [16-18]. Kuzmenko N, et al. провели метаанализ сезонной динамики инфарктов миокарда (ИМ) в различных климатических поясах, от умеренного до тропического. Всего было проанализировано 4 096 659 случаев ИМ. Метаанализ сезонной динамики показал, что ИМ чаще возникает зимой, чем летом и осенью ($p < 0,05$). Из всех случаев ИМ за год на долю зимы приходится $26,3 \pm 2,7\%$, лета — $23,7 \pm 2,5\%$, весны — $25,4 \pm 2,6\%$ и осени — $24,7 \pm 2,3\%$. Относительный риск ИМ был выше в более холодное время года, чем в более теплое [19]. Таким образом, обобщая существующие исследования, связанные с влия-

нием t воздуха на вероятность развития сердечно-сосудистых катастроф, можно сделать заключение о негативном воздействии как низких, так и высоких температур [17, 20].

Обсуждая декомпенсацию хронических болезней системы кровообращения без учета развития ИМ и инсульта, следует отметить наличие сезонных закономерностей на примере пациентов с сердечной недостаточностью (СН). Колягина Н. М. и др. [21] показали, что обращаемость пациентов с ССЗ, в т.ч с декомпенсацией СН, за медицинской помощью в дни, неблагоприятные по метеофакторам, в 1,1-2 раза выше среднегодовых показателей.

Количество госпитализированных с нарушениями ритма по типу фибрилляции предсердий (ФП) было достоверно выше на фоне значительного температурного снижения, пониженного атмосферного давления и выпадения осадков согласно анализу поступающих в МУЗ "2 Городская клиническая больница им В. И. Разумовского" г. Саратова [22].

Кроме сезонных и температурных факторов связь с ССЗ, по данным некоторых исследований, имеют атмосферное давление [23] и быстрая смена погодных условий [24]. Работа Карпина В. А. и др. продемонстрировала, что пики обострений артериальной гипертензии осенью и весной в г. Сургут совпадают с максимальной среднемесячной величиной и вариабельностью атмосферного давления [25]. А исследования функционирования сердечно-сосудистой и нервной систем на животных моделях определили, что сезонная динамика вариабельности атмосферного давления вызывает их изменения [26].

Ранее опубликованные исследования, связанные с госпитализацией по поводу симптомного повышения АД, демонстрируют довольно противоречивые данные, а публикации, посвященные изучению госпитализации в связи с ФП и вариациям некоторых метеорологических факторов, единич-

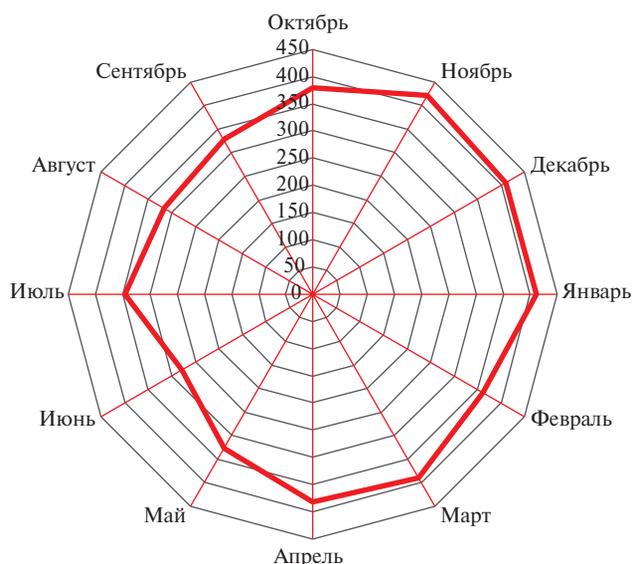
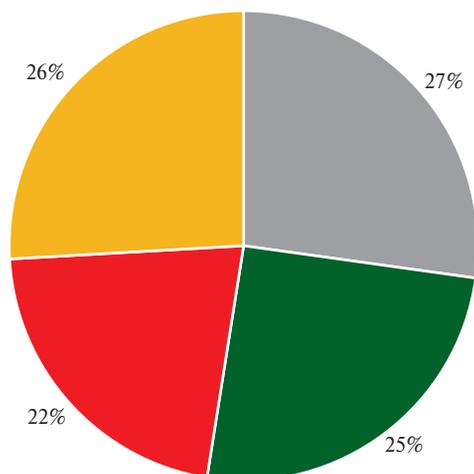


Рис. 1 Распределение количества пациентов, поступивших в стационар с симптомным повышением АД, ФП и ДХСН с 01.10.2018 по 30.09.2019 по месяцам (n=4354).



■ Зима
■ Весна
■ Лето
■ Осень

Рис. 2 Распределение количества госпитализаций пациентов с симптомным повышением АД, ФП и ДХСН в зависимости от сезона в течение года (n=4354).

ны. Недостаток научной проработки этого вопроса и распространенность данных нозологий, а также отсутствие работ, оценивающих влияние погодных факторов на частоту госпитализаций в г. Москве, свидетельствуют о необходимости изучения взаимосвязи сердечно-сосудистых заболеваний и метеорологических условий.

Цель исследования — оценить частоту госпитализаций с симптомным повышением АД, ФП, декомпенсацией хронической СН (ДХСН) в стационар города Москвы в зависимости от метеорологических условий.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ количества экстренных госпитализаций пациентов с симптомным повышением АД, нарушением ритма сердца по типу ФП, ДХСН в городскую клиническую больницу (ГКБ) № 24 города Москвы с 01.10.2018 по 30.09.2019гг. Информация о диагнозе уточнялась из электронной медицинской карты "АРМ (автоматизированное рабочее место) врача стационара". В ГКБ № 24 имеются кардиологическое и терапевтическое отделения на 120 коек (суммарно), а также отделение реанимации и интенсивной терапии для кардиологических больных на 12 коек. Оценка пациентов с ОИМ и ДХСН не проводилась ввиду отсутствия в ГКБ № 24 сосудистого центра и, в соответствии с Приказом Минздрава России от 15.11.2012 № 918н¹, изначальной маршрутизации данных пациентов в другие стационары города Москвы с возможностью проведения рентгенохирургических методов диагностики и лечения.

В качестве источника метеорологических данных использовалась информация с сайта www.weather.com. Анализировали следующие показатели: средняя t воздуха днем, средняя t воздуха ночью, максимальный перепад t воздуха за сут. (°C), атмосферное давление (мм рт.ст.), максимальный перепад атмосферного давления за сут. (мм рт.ст.), факт выпадения осадков за сут. (осадки были или нет), количество осадков (мм).

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 20 (США). Распределение переменных оценивалось посредством критерия Колмогорова-Смирнова. При распределении, отличном от нормального, использовалась медиана (Me) и интерквартильный размах [Q25-Q75]. Для оценки статистической значимости результатов использовались критерии Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса. Проводился корреляционный анализ по коэффициенту Спирмена, с помощью множественной линейной регрессии была построена прогностическая модель. Для всех видов анализа статистически значимыми считались значения $p < 0,05$.

Результаты

Всего с 01.10.2018 по 30.09.2019 в ГКБ № 24 экстренно поступили 4354 пациента с симптомным повышением АД и/или нарушением ритма по типу ФП и/или развитием ДХСН. Медиана госпитализаций в течение суток с обострениями ССЗ составила 12 пациентов [Q25-Q75: 10-14], с гипертоническим кризом в приемно-диагностическое отделение — 1 пациент [0-2], с пароксизмом ФП неизвестной давности — 1 пациент [0-2]. Медиана госпитализаций за сут. пациентов, поступивших в отделение реанимации, составила 10 пациентов [8-12].

Наибольшее количество госпитализаций было зафиксировано в ноябре (n=422, 9,7%), а наименьшее — в июне (n=278, 6,4%) (рисунок 1). Распределение количества госпитализаций по сезонам представлено на рисунке 2.

¹ Приказ Минздрава России от 15.11.2012 № 918н (ред. от 21.02.2020) "Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями".

Согласно информации с сайта (www.weather.com) за время наблюдения с 01.10.2018 по 30.09.2019 гг минимальная средняя t в дневное и ночное время была выявлена в январе и составила $-4,9^{\circ}\text{C}$ днем, и $-9,1^{\circ}\text{C}$ ночью. Максимальная средняя t как днем, так и ночью была в июне и составила $23,6$ и $13,5^{\circ}\text{C}$, соответственно. Максимальный перепад t в пределах 24 ч был зафиксирован в мае и составил $12,4^{\circ}\text{C}$. Наименее выраженный перепад t в $4,7^{\circ}\text{C}$ был в декабре (рисунок 3).

Наибольшее среднее атмосферное давление зафиксировано в ноябре и составило 757 мм рт.ст., наименьший средний показатель отмечался в июле — 742 мм рт.ст. (рисунок 4). Показатель наибольшего среднего колебания атмосферного давления (в пределах 24 ч) был зарегистрирован в феврале ($5,2$ мм рт.ст.), а наименьший в июле и в апреле ($2,6$ мм рт.ст.) (рисунок 5). Максимальное среднесуточное количество осадков выпало в январе и составило $0,3$ см. Минимальное среднесуточное количество осадков выявлено в августе — $0,05$ см (рисунок 6).

Оценка связи количества поступлений пациентов с ССЗ (симптомным повышением АД, ФП и ДХСН) в стационар г. Москвы и различных метеофакторов

При сравнении среднего количества пациентов, поступивших в стационар за сут. с симптомным повышением АД, ФП и ДХСН, в зависимости от атмосферного давления значимые различия получены не были ($p=0,082$). В периоды нормального ($740-760$ мм рт.ст.), повышенного (>760 мм рт.ст.) и пониженного (<740 мм рт.ст.) атмосферного давления среднее количество поступивших пациентов в стационар с обострениями ССЗ за сут. было одинаковым (таблица 1). Перепады атмосферного давления в течение 24 ч статистически значимо не влияли на количество госпитализированных больных ($p=0,091$). Во время перепада атмосферного давления ≤ 4 мм рт.ст., а также перепадов ≥ 5 мм рт.ст. среднее количество поступивших пациентов в стационар с ССЗ за сут. было одинаковым.

Анализ зависимости количества госпитализаций за сут. показал отсутствие достоверной связи с выпадением осадков ($p=0,339$). В дни без осадков количество пациентов, поступивших в стационар с обострением ССЗ, было примерно такое же, как и в дни с осадками.

При сравнении среднего количества пациентов, поступивших в стационар за сут. с симптомным повышением АД, ФП и ДХСН, в зависимости от t воздуха днем получены статистически значимые различия ($p<0,001$). При t воздуха днем и ночью $\geq 0^{\circ}\text{C}$ количество пациентов, поступивших в стационар с обострением ССЗ, было меньше по сравнению с количеством пациентов, поступивших при t воздуха днем и ночью ниже 0°C .

При перепаде t $0-5^{\circ}\text{C}$ количество пациентов, поступивших в стационар с вышеуказанными ССЗ,

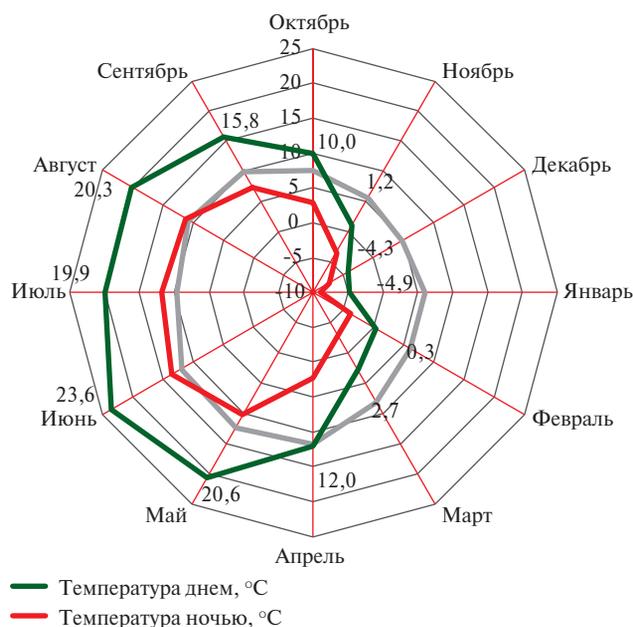


Рис. 3 Помесячные колебания средних t ($^{\circ}\text{C}$) днем и ночью, средний перепад t ($^{\circ}\text{C}$) в пределах 24 ч с 01.10.2018 по 30.09.2019 в г. Москве.

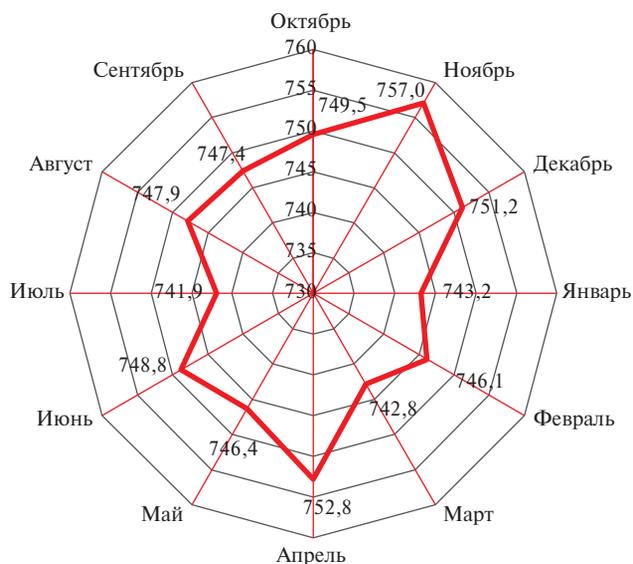


Рис. 4 Помесячные колебания средних показателей атмосферного давления (мм рт.ст.) с 01.10.2018 по 30.09.2019 в г. Москве.

было больше по сравнению с количеством больных, госпитализированных за сут. с перепадом $\geq 6^{\circ}\text{C}$ ($p<0,001$, критерий Манна-Уитни).

Корреляционный анализ

Были установлены статистически значимые обратные корреляционные связи количества пациентов, госпитализированных с симптомным повышением АД, ФП и ДХСН за сут., с t воздуха ночью (коэффициент корреляции $r=-0,339$; $p<0,001$), t воздуха днем ($r=-0,316$; $p<0,001$), перепадом t за 48 ч ($r=-0,205$; $p<0,001$), также были выявлены прямые корреляционные связи с атмосферным давлени-

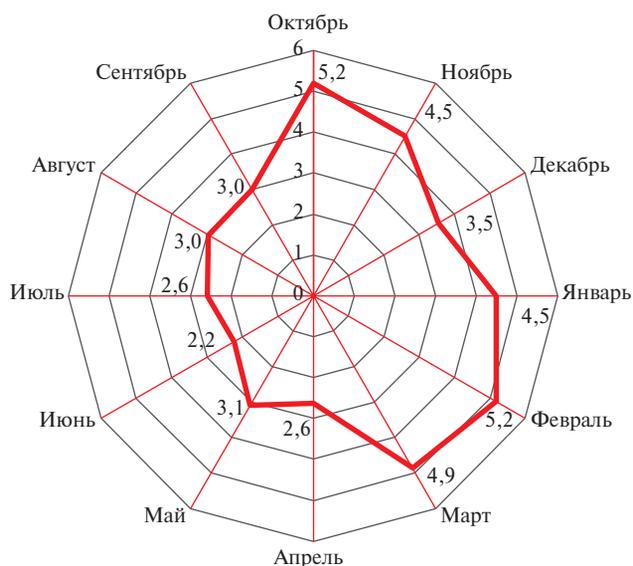


Рис. 5 Помесячные колебания показателей средних перепадов атмосферного давления (мм рт.ст.) с 01.10.2018 по 30.09.2019 в г. Москве.

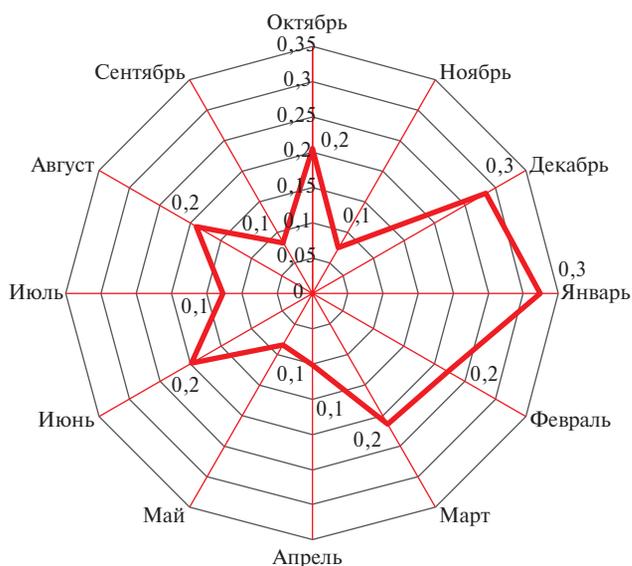


Рис. 6 Помесячные колебания среднесуточных показателей количества осадков (см) с 01.10.2018 по 30.09.2019 в г. Москве.

нием ($r=0,106$; $p=0,044$) и перепадом атмосферного давления ($r=0,115$; $p=0,028$). Все выявленные связи имели умеренную силу по шкале Чеддока.

Построение прогностической модели с помощью однофакторной и множественной линейной регрессией

В регрессионном анализе оценивалось совокупное количество госпитализаций изучаемых нозо-

логий (симптомное повышение АД, ФП и ДХСН) в зависимости от метеорологических условий.

С целью оценки зависимости количества поступлений по исследуемым нозологиям от метеорологических условий была применена однофакторная линейная регрессия (таблица 2). Проведенный анализ выявил отсутствие статистически значимой

Таблица 1

Зависимость среднего количества поступлений пациентов с симптомным повышением АД, ФП и ДХСН в стационар г. Москвы за сутки в зависимости от различных метеорологических факторов с 01.10.2018 по 30.09.2019

Исследуемый фактор	Количество пациентов, (Ме [Q25-Q75])	p
Атмосферное давление		
Нормальное (740-760 мм рт.ст.)	12 [10-14]	0,082
Повышенное (>760 мм рт.ст.)	13 [12-15]	
Пониженное (<740 мм рт.ст.)	11,5 [9,0-13,5]	
Перепад атмосферного давления за 24 ч		
≤4 мм рт.ст.	11 [9-14]	0,091
≥5 мм рт.ст.	12 [10-14]	
Факт выпадения осадков		
Осадков не было	11 [9-14]	0,339
Осадки были	12 [10-14]	
t воздуха днем		
<0° С	13 [11-15]	<0,001
≥0° С	11 [9-14]	
t воздуха ночью		
≥0° С	11 [9-13]	<0,001
<0° С	13 [11-15]	
Перепад t за 24 ч		
0-5° С	13 [10,5-15]	<0,001
>6° С	11 [9-14]	

Примечание: Ме — медиана, Q25-Q75 — интерквартильный размах.

Связь количества поступлений в стационар пациентов с симптомным повышением АД, ФП и ДХСН за сутки при различных метеорологических условиях: результат однофакторного регрессионного анализа

Исследуемый фактор	Коэффициент	Стандартная ошибка	p
Атмосферное давление	0,086	1,649	0,1
Суточный перепад атмосферного давления	0,088	1,679	0,094
Количество осадков	0,014	0,275	0,783
t воздуха днем	-0,303	-6,068	<0,001
t воздуха ночью	-0,309	-6,182	<0,001
Суточный перепад t	-0,195	-3,789	<0,001

связи параметров атмосферного давления и его перепадов, осадков с количеством госпитализированных пациентов. t воздуха днем и ночью, а также суточный перепад t достоверно влияли на изменения числа госпитализаций.

Результат множественного регрессионного анализа продемонстрировал, что только ночная t воздуха является значимой для частоты госпитализаций пациентов с обострениями ССЗ. На основании полученных данных была построена прогностическая модель с помощью множественной линейной регрессии. Изначально учитывались факторы: атмосферное давление (мм рт.ст.), суточный перепад атмосферного давления (мм рт.ст.), количество осадков (см), t воздуха днем (°C), t воздуха ночью (°C), суточный перепад t (°C). Была выбрана регрессионная модель, включающая только показатель t воздуха ночью (коэффициент модели составил 12,292, коэффициент показателя "t воздуха ночью (°C)" -0,132, стандартная ошибка 0,021, p<0,001).

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$N = 12,292 - 0,132 \times t_n \quad (1)$$

где N — количество пациентов, поступивших в стационар за сут. с ССЗ, t_n — t воздуха ночью (°C).

При t воздуха ночью 0° C следует ожидать примерно 12 госпитализаций с вышеуказанными ССЗ. При снижении t воздуха ночью на каждые 7,5° C <0, количество человек с вышеуказанными ССЗ будет увеличиваться на 1. При повышении t воздуха ночью на каждые 7,5° C >0, количество человек с обострением ССЗ будет уменьшаться на 1.

Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции $r=0,31$, что соответствует умеренной связи по шкале Чеддока, $p<0,001$. Исходя из значения коэффициента детерминации, модель (1) учитывает всего лишь 10% факторов, определяющих изменения количества пациентов, потребовавших госпитализации в стационар с ССЗ (рисунк 7).

Обсуждение

В настоящей работе представлены результаты, свидетельствующие об увеличении количества го-

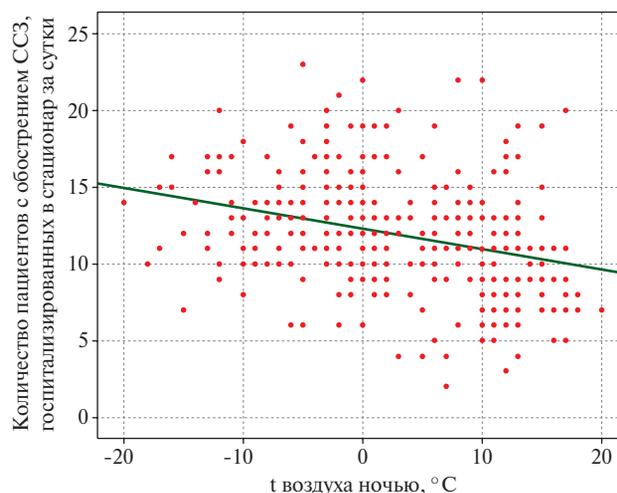


Рис. 7 Распределение количества госпитализированных пациентов с симптомным повышением АД, ФП и ДХСН за сут. в зависимости от t воздуха ночью (°C).

Примечание: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

спитализаций в стационар при снижении t воздуха. Воздействие низких t на количество пациентов с повышенным риском ССЗ согласуется с результатами большинства исследований. Действительно, частота госпитализации в связи с ишемическим острым нарушением мозгового кровообращения достоверно выше в январе согласно исследованиям жителей европейского севера [27]. Также январь с низкими t является лидером по количеству смертей от всех причин и сердечно-сосудистых заболеваний в г. Москве, в Ивановской, Саратовской и Архангельской областях [28]. Аналогичные результаты получены и в настоящем исследовании: выявлена статистически значимая зависимость между t и ее колебаниями, с одной стороны, и количеством госпитализаций пациентов с исследуемыми нозологиями, с другой. Наиболее существенной оказалась t воздуха ночью, снижение которой приводило к увеличению числа госпитализированных пациентов с симптомным повышением АД, ФП и ДХСН, независимо от других метеорологических условий.

В литературе описываются возможные механизмы, связанные с обострением ССЗ при измене-

нии метеоусловий. Среди таких физиологических реакций выделяют опосредованную низкими t стимуляцию симпатической нервной системы, свертывающей и противосвертывающей систем крови [21]. Снижение t воздуха может приводить к вазоконстрикции и повышению уровня катехоламинов в крови, что в свою очередь увеличивает АД и частоту сердечных сокращений. Эти явления приводят к повышению потребности миокарда в кислороде и потенциальной ишемической реакции у скомпрометированных пациентов в отношении ССЗ [29]. Кроме того, связь между t и обострением ССЗ может быть косвенно обусловлена психоэмоциональной сферой жизнедеятельности и увеличением уровня тревоги, депрессии и раздражительности в зимний период [30].

Результаты настоящего исследования, как и других работ, могут быть использованы с точки зрения разработки вмешательств, направленных на профилактику обострений ССЗ в зависимости от t окружающей среды. Так, можно рассмотреть рекомендации по избеганию переохлаждений в зимние периоды, увеличению физической активности в холодные периоды года, повышение t помещений в ночные часы, более пристальное внимание при проведении диспансерного наблюдения пациентов с ССЗ в зимний период.

Литература/References

1. 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.
2. Drapkina OM, Drozdova LYu, Kalinina AM, et al. Organization of preventive medical examination and clinical examination of certain groups of the adult population. Methodical recommendations. 2nd edition. M.: FGBU "NMIС TPM" of the Ministry of Health of Russia, 2020. 232 p. (In Russ.) Драпкина О. М., Дроздова Л. Ю., Калинина А. М. и др. Организация проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения. Методические рекомендации. Издание 2-е. М.: ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, 2020. 232 с. ISBN: 978-5-6043991-1-8.
3. Okrugin SA, Repin AN. Seasonal incidence of acute coronary accidents in the climate of Western Siberia. *Population research. Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019;8(1):52-8. (In Russ.) Округин С. А., Репин А. Н. Частота возникновения острых коронарных катастроф в сезонном аспекте в условиях климата Западной Сибири. Популяционное исследование. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019;8(1):52-8. doi:10.17802/2306-1278-2019-8-1-52-58.
4. Barbarash NA, Lazik NI, Shaposhnikova VI, et al. Changes of cardiovascular stability in coronary patients and healthy controls over an individual year. *Russian Journal of Cardiology*. 2000;(6):16-20. (In Russ.) Барбараш Н. А., Лазик Н. И., Шапошникова В. И. и др. Изменение устойчивости сердечно-сосудистой системы у больных ИБС и здоровых лиц в течение индивидуального года. *Российский кардиологический журнал*. 2000;(6):16-20.
5. Andreeva GF, Smirnova MI, Gorbunov VM, et al. Seasonal Indicators of Blood Pressure, Data of Asthma Control Questionnaires and Quality of Life in Hypertensive Patients with Bronchial Asthma. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(6):831-9. (In Russ.) Андреева Г. Ф., Смирнова М. И., Горбунов В. М. и др. Сезонные показатели артериального давления и данные опросников контроля астмы и качества жизни у больных артериальной гипертензией в сочетании с бронхиальной астмой. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019;15(6):831-9. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-6-831-839.
6. Kontsevaya AV, Balanova JA, Loukianov MM, et al. Excess winter cardiovascular morbidity in Ivanovo Region in 2009-2013 years. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(5):450-8. (In Russ.) Концевая А. В., Баланова Ю. А., Лукьянов М. М. и др. Избыточная заболеваемость сердечно-сосудистыми заболеваниями в зимний период в Ивановской области в 2009-2013 гг. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2015;11(5):450-8. doi:10.20996/1819-6446-2015-11-5-450-458.
7. Urvantseva IA, Nikolaev KY, Milovanova EV, et al. Relationships of meteorological factors with the occurrence of myocardial infarction in multivessel coronary artery atherosclerosis in the northern conditions. *Atherosclerosis*. 2016;12(4):30-4. (In Russ.) Урванцева И. А., Николаев К. Ю., Милованова Е. В. и др. Связи метеорологических факторов с возникновением инфаркта миокарда при многососудистом атеросклерозе коронарных артерий на севере. *Атеросклероз*. 2016;12(4):30-4.
8. Butikov VN, Dudajte VV, Penina GO. The cerebral stroke: The structure of risk factors. *Arterial hypertension*. 2009;15(3):285-9. (In Russ.) Бутиков В. Н., Дудайте В. В., Пенина Г. О. Острые нарушения мозгового кровообращения — структура факторов

Ограничения исследования. Настоящее исследование имеет ряд ограничений, одним из которых является оценка количества госпитализаций только одного многопрофильного стационара мегаполиса без учета работы отдела медицинской эвакуации ГБУЗ г. Москвы "Станция скорой и неотложной медицинской помощи им. А. С. Пучкова", которая осуществляет мониторинг и распределение пациентов по профилям медицинских учреждений г. Москвы, в т.ч. занимается эвакуацией пациентов с ССЗ. В данном исследовании не учитывали обращения пациентов за амбулаторной медицинской помощью с вышеуказанным перечнем ССЗ. Кроме того, анализ не включал оценку ключевых характеристик пациентов по полу, возрасту и т.д.

Заключение

Отрицательная t воздуха в мегаполисе ассоциирована с увеличением количества госпитализаций в стационар по поводу симптомных повышений АД, ФП и ДХСН. Атмосферное давление и количество осадков на рассматриваемые обострения ССЗ не влияют.

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

- риска. Артериальная гипертензия. 2009;15(3):285-9. doi:10.18705/1607-419X-2009-15-3-285-289.
9. Kuzmenko NV, Tsyrlin VA, Pliss MG. Seasonal dynamics of red blood parameters in healthy people in regions with different types of climate: a meta-analysis. *Izv Atmos Ocean Phys.* 2021;57(10):1271-92. doi:10.1134/S0001433821100078.
 10. Mohammad MA, Koul S, Rylance R, et al. Association of weather with day-to-day incidence of myocardial infarction: a SWEDEHEART Nationwide Observational Study. *JAMA Cardiol.* 2018;3(11):1081-9. doi:10.1001/jamacardio.2018.3466.
 11. Higuma T, Yoneyama K, Nakai M, et al. Effects of temperature and humidity on acute myocardial infarction hospitalization in a super-aging society. *Sci Rep.* 2021;11:22832. doi:10.1038/s41598-021-02369-x.
 12. Boytsov SA, Lukyanov MM, Kontsevaya AV, et al. Features of seasonal cardiovascular mortality in winter in Russian regions with different climatic and geographical characteristics. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2013;9(6):627-32. (In Russ.) Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Концевая А.В. и др. Особенности сезонной смертности населения от болезней системы кровообращения в зимний период в регионах российской федерации с различными климато-географическими характеристиками. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2013;9(6):627-32. doi:10.20996/1819-6446-2013-9-6-627-632.
 13. Revich BA. Heat-wave, air quality and mortality in European Russia in summer 2010: preliminary assessment. *Journal Human Ecology Russian.* 2011;(7):3-9. (In Russ.) Ревич Б.А. Волны жары, качество атмосферного воздуха и смертность населения европейской части России летом 2010 года: результаты предварительной оценки. *Экология человека.* 2011;(7):3-9.
 14. Kozlovskaya IL, Bulkina OS, Lorukhova VV. Heat and cardiovascular diseases: A review of epidemiological surveys. *Therapeutic archive.* 2015;87(9):84-90. (In Russ.) Козловская И.Л., Булкина О.С., Лопухова В.В. и др. Жара и сердечно-сосудистые заболевания (обзор эпидемиологических исследований). *Терапевтический архив.* 2015;87(9):84-90. doi:10.17116/terarkh201587984-90.
 15. Revich BA. Climate Changes and Russian Population Health. *Problems of Forecasting* 2010;(3):140-50. (In Russ.) Ревич Б.А. Изменение здоровья населения России в условиях меняющегося климата. *Проблемы прогнозирования.* 2010;(3):140-50.
 16. Smirnova MI, Gorbunov VM, Volkov DA, et al. Seasonal hemodynamic changes in patients with controlled hypertension and in those with high normal blood pressure in two Russian Federation regions with different climatic characteristics. Part 3. Main results of a survey of 1630 patients. *Russian Journal of Preventive Medicine.* 2015;18(6):78-86. (In Russ.) Смирнова М.И., Горбунов В.М., Волков Д.А. и др. Сезонные изменения гемодинамических параметров у больных с контролируемой артериальной гипертензией и высоким нормальным артериальным давлением в двух регионах Российской Федерации с различными климатическими характеристиками. Часть 3. Основные результаты исследования 1630 пациентов. *Профилактическая медицина.* 2015;18(6):78-86. doi:10.17116/profmed201518678-86.
 17. Smirnova MD, Ageev FT, Svirida ON, et al. Health effects of hot summer weather in patients with intermediate and high cardiovascular risk. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2013;12(4):56-61. (In Russ.) Смирнова М.Д., Агеев Ф.Т., Свирида О.Н. и др. Влияние летней жары на состояние здоровья пациентов с умеренным и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2013;12(4):56-61. doi:10.15829/1728-8800-2013-4-56-61.
 18. He BJ, Zhao D, Dong X, et al. Perception, physiological and psychological impacts, adaptive awareness and knowledge, and climate justice under urban heat: A study in extremely hothumid Chongqing, China. *Sustain Cities Soc.* 2022;79:103685. doi:10.1016/j.scs.2022.103685.
 19. Kuzmenko NV, Tsyrlin VA, Pliss MG, et al. Seasonal dynamics of myocardial infarctions in regions with different types of a climate: a meta-analysis. *Egypt Heart J.* 2022;74(1):84. doi:10.1186/s43044-022-00322-5.
 20. Kontsevaya AV, Lukyanov MM, Khudyakov MB, et al. Seasonal and monthly changes of mortality in Russian Federation regions with different climate and geographic variables. *Russian Journal of Cardiology.* 2014;(11):25-30. (In Russ.) Концевая А.В., Лукьянов М.М., Худяков М.Б. и др. Сезонные и помесечные изменения смертности в регионах российской федерации с различными климато-географическими характеристиками. *Российский кардиологический журнал.* 2014;(11):25-30. doi:10.15829/1560-4071-2014-11-25-30.
 21. Kolyagina NM, Berezhnova TA, Mamchik NP, et al. Assessment of the relationship of exacerbations of diseases of the cardiovascular system with the meteorological situation. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal).* 2021;100(12):1350-8. (In Russ.) Колягина Н.М., Бережнова Т.А., Мамчик Н.П. и др. Оценка связи обострений болезней сердечно-сосудистой системы с метеорологической обстановкой. *Гигиена и санитария.* 2021;100(12):1350-8. doi:10.47470/0016-9900-2021-100-12-1350-1358.
 22. Kapshuk EA, Korsak VO, Terekhova OE, et al. "Meteosensitivity" as a risk factor for acute cardiovascular diseases. *Byulleten meditsinskikh internet-konferentsiy.* 2018;8(1):17-8. (In Russ.) Капшук Е.А., Корсак В.О., Терехова О.Е. и др. "Метеочувствительность" как фактор риска острых кардиоваскулярных заболеваний. *Бюллетень медицинских интернет-конференций.* 2018;8(1):17-8. EDN: TELQEP
 23. Kuzmenko NV, Pliss MG, Tsyrlin VA. The dependence of circannual dynamics of blood pressure on seasonal fluctuations of meteorological and heliophysical factors. Meta-analysis. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;(1):80-93. (In Russ.) Кузьменко Н.В., Плисс М.Г., Цырлин В.А. Зависимость цирканнуальной динамики артериального давления от сезонных колебаний метеорологических и гелиофизических факторов. *Метаанализ. Российский кардиологический журнал.* 2019;(1):80-93. doi:10.15829/1560-4071-2019-1-80-93.
 24. Ostendorf T, Bernhard M, Hartwig T, et al. Association between rapid weather changes and incidence of chiefly cardiovascular complaints in the emergency department. *Am J Emerg Med.* 2020;38(8):1604-10. doi:10.1016/j.ajem.2019.158440.
 25. Karpin VA, Shuvalov OI, Gudkov AB. Essential hypertension course in ecological conditions of urban north. *Human Ecology.* 2011;(10):48-52. (In Russ.) Карпин В.А., Шувалова О.И., Гудков А.Б. Клиническое течение артериальной гипертензии в экологических условиях урбанизированного Севера. *Экология человека.* 2011;(10):48-52.
 26. Kuzmenko NV, Pliss MG, Tsyrlin VA. The relationship between the season of the year and the vasorenal hypertension occurrence. *Arterial Hypertension.* 2017;23(6):561-73. (In Russ.) Кузьменко Н.В., Плисс М.Г., Цырлин В.А. Связь между временем года и развитием вазоренальной гипертензии. *Артериальная гипертензия.* 2017;23(6):561-73. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-6-561-573.

27. Butikov VN, Zaslavsky AS, Penina GO. Ischemic stroke in the inhabitants of European north: the analysis of risk factors. *Arterial Hypertension*. 2010;16(4):373-7. (In Russ.) Бутиков В. Н., Заславский А. С., Пенина Г. О. Ишемический инсульт у жителей европейского севера: анализ факторов риска. *Артериальная гипертензия*. 2010;16(4):373-7. doi:10.18705/1607-419X-2010-16-4-373-377.
28. Balanova YuA, Kontsevaya AV, Lukianov MM, et al. Excessive mortality in winter in moscow and its economic value during the years 2007-2014. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;(11):46-51. (In Russ.) Баланова Ю. А., Концевая А. В., Лукьянов М. М. и др. Избыточная смертность населения в Москве в зимний период и ее экономическое значение в 2007-2014 гг. *Российский кардиологический журнал*. 2015;(11):46-51. doi:10.15829/1560-4071-2015-11-46-51.
29. Barbarash OL, Fomina NV, Mineeva EV, et al. Biorhythms in predicting coronary heart disease prognosis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2008;7(8):4-11. (In Russ.) Барбараш О. Л., Фомина Н. В., Минеева Е. В. и др. Биоритмологический подход к прогнозированию течения ишемической болезни сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2008;7(8):4-11.
30. Andreeva GF, Gorbunov VM. Basic Aspects of Seasonal Cardiovascular Mortality. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(1):92-8. (In Russ.) Андреева Г. Ф., Горбунов В. М. Основные аспекты сезонной сердечно-сосудистой смертности. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2021;17(1):92-8. doi:10.20996/1819-6446-2021-02-01.

Депрессия, как независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, и когнитивные нарушения у лиц 25-44 лет

Гафаров В. В.^{1,2}, Суханов А. В.¹, Громова Е. А.^{1,2}, Гагулин И. В.^{1,2}, Гафарова А. В.^{1,2}

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

Цель. Установить ассоциации между уровнем депрессии (Д), как независимого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, и когнитивными нарушениями (паттернов памяти, внимания и мышления) у лиц 25-44 лет.

Материал и методы. В 2013-2016гг проведено обследование случайной репрезентативной выборки лиц 25-44 лет в одном из районов г. Новосибирска. Обследованы 463 мужчины (средний возраст 35,94±5,96 лет) и 546 женщин (средний возраст 36,17±5,99 лет). Для оценки когнитивных функций использовались стандартизированные тесты. Уровень Д оценивался по критериям, программы Всемирной организации здравоохранения MOPSY (MONICA-психосоциальная).

Результаты. В обследованной случайной репрезентативной выборке лиц 25-44 лет распространенность высшего образования была наибольшей (60,5%). Распространенность Д у женщин была выше, чем у мужчин: высокий уровень Д — 15,84 и 8,64%; средний уровень Д — 25,71 и 21,3%, соответственно. Унивариантный анализ выборки показал, что устойчивость внимания по результатам корректурной пробы при среднем уровне Д и высоком уровне Д была снижена только у мужчин с высшим образованием, по сравнению с таковыми без Д ($p=0,018$). У лиц обоего пола со средним специальным образованием в случайной репрезентативной выборке лиц 25-44 лет были выявлены ассоциации между Д и нарушением паттерна памяти. В полученной мультивариантной модели у мужчин в случайной репрезентативной выборке лиц 25-44 лет

без Д отсутствовали любые когнитивные нарушения по паттернам памяти, внимания и мышления.

Заключение. Установлена ассоциация между наличием Д и нарушением когнитивных функций (паттернов памяти, внимания и мышления) у лиц 25-44 лет.

Ключевые слова: когнитивные функции, когнитивные нарушения, депрессия, независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, паттерн, память, внимание, мышление, лица 25-44 лет.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 26/01-2024

Рецензия получена 26/03-2024

Принята к публикации 23/04-2024



Для цитирования: Гафаров В. В., Суханов А. В., Громова Е. А., Гагулин И. В., Гафарова А. В. Депрессия, как независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, и когнитивные нарушения у лиц 25-44 лет. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(5):3930. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3930. EDN BGZQWQ

Depression as an independent risk factor for cardiovascular diseases and cognitive impairment in people aged 25-44 years

Gafarov V. V.^{1,2}, Sukhanov A. V.¹, Gromova E. A.^{1,2}, Gagulin I. V.^{1,2}, Gafarova A. V.^{1,2}

¹Research Institute of Internal and Preventive Medicine — a branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics. Novosibirsk;

²Interdepartmental Laboratory for Epidemiology of Cardiovascular Diseases. Novosibirsk, Russia

Aim. To establish associations between the depression level as an independent cardiovascular risk factor and cognitive impairment (patterns of memory, attention and thinking) in people aged 25-44 years.

Material and methods. In 2013-2016, a random representative sample of people aged 25-44 years was studied in one of the Novosibirsk districts. A total of 463 men (mean age 35,94±5,96 years) and 546 women (mean age 36,17±5,99 years) were examined.

Standardized tests were used to assess cognitive function. Depression level was assessed according to the MOPSY (MONICA-psychosocial) World Health Organization program criteria.

Results. In the surveyed random representative sample of people aged 25-44 years, the prevalence of higher education was the highest (60,5%). The depression prevalence in women was higher than in men: high depression level — 15,84 and 8,64%; the mean depression level was 25,71 and 21,3%, respectively. Univariate analysis showed that the

*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, ORCID: 0000-0001-5701-7856, Суханов А. В. — д.м.н., с.н.с. лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0003-1407-269X, Громова Е. А. — д.м.н., в.н.с. лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0001-8313-3893, Гагулин И. В. — с.н.с. лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0001-5255-5647, Гафарова А. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0001-5380-9434].

attention stability according to the dot cancellation test at a moderate and high depression level was reduced only in men with higher education, compared with those without depression ($p=0,018$). In persons of both sexes with secondary professional education in a random representative sample of persons aged 25-44 years, associations between depression and memory pattern disturbances were identified. In the resulting multivariate model, men in a random representative sample of persons aged 25-44 years without depression did not have any cognitive impairment in patterns of memory, attention and thinking.

Conclusion. An association has been established between the depression and cognitive impairment (patterns of memory, attention and thinking) in people aged 25-44 years.

Keywords: cognitive functions, cognitive impairment, depression, independent cardiovascular risk factor, pattern, memory, attention, thinking, persons 25-44 years old.

Relationships and Activities: none.

Gafarov V.V.* ORCID: 0000-0001-5701-7856, Sukhanov A.V. ORCID: 0000-0003-1407-269X, Gromova E.A. ORCID: 0000-0001-8313-3893, Gagulin I.V. ORCID: 0000-0001-5255-5647, Gafarova A.V. ORCID: 0000-0001-5380-9434.

*Corresponding author:
valery.gafarov@gmail.com

Received: 26/01-2024

Revision Received: 26/03-2024

Accepted: 23/04-2024

For citation: Gafarov V.V., Sukhanov A.V., Gromova E.A., Gagulin I.V., Gafarova A.V. Depression as an independent risk factor for cardiovascular diseases and cognitive impairment in people aged 25-44 years. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(5):3930. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3930. EDN BGZQWQ

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ВУД — высокий уровень депрессии, Д — депрессия, КН — когнитивные нарушения, КП — корректурная проба, КФ — когнитивные функции, Ме — медиана, НД — нет депрессии, СУД — средний уровень депрессии, ТЛ — тест А.Р. Лурия, МОРПСY — MONICA (Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease)-психосоциальная.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Каждый десятый взрослый на планете переживает в течение жизни хотя бы один депрессивный эпизод. По данным эпидемиологических исследований распространенность депрессивных расстройств у больных кардиологического профиля превышает 20%.
- Повышенный интерес к нарушению когнитивных функций (КФ) при депрессии (Д) обусловлен существенными изменениями в системе представлений об этиологии и патогенезе Д. Когнитивные расстройства представляют собой полиэтиологический синдром, встречающийся при многих кардиологических заболеваниях.

Что добавляют результаты исследования?

- Определены ассоциации Д с нарушением КФ (паттернов памяти, внимания и мышления) у лиц 25-44 лет.
- Установлены ассоциации наличия Д в зависимости от пола и уровня образования и нарушение КФ (паттернов памяти, внимания и мышления) среди лиц 25-44 лет.

Key messages

What is already known about the subject?

- Every tenth adult in the world experiences at least one depressive episode during their lifetime. According to epidemiological studies, the prevalence of depressive disorders in cardiac patients exceeds 20%.
- Increased interest in cognitive impairment in depression is due to significant changes in ideas about the etiology and pathogenesis of depression. Cognitive disorders are a multifactorial syndrome that occurs in many cardiac diseases.

What might this study add?

- Associations of depression with cognitive impairment (patterns of memory, attention and thinking) in persons 25-44 years old were determined.
- Associations have been established for the depression presence depending on sex and level of education and cognitive impairment (patterns of memory, attention and thinking) among people aged 25-44 years.

Введение

В настоящее время патология когнитивной сферы привлекает к себе пристальное внимание кардиологов. Когнитивные нарушения (КН) определяются как состояние, при котором у "человека возникают проблемы с запоминанием, изучением нового, концентрацией внимания или принятием решений, влияющих на его повседневную жизнь"¹.

Депрессия (Д) представляет собой одно из наиболее распространенных отрицательных аффективных состояний, которое встречается в практике врачей-интернистов [1]. Повышенный интерес к нарушению когнитивных функций (КФ) при Д обусловлен существенными изменениями в системе представлений об ее этиологии и патогенезе в связи с расширением возможностей структурно-функционального исследования головного мозга человека. Следует подчеркнуть, что когнитивные расстройства представляют собой полиэтиологиче-

¹ Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Cognitive Impairment: A Call for Action. CDC: Atlanta, GA, USA, 2011.

Таблица 1

Тесты, используемые на популяционном скрининге для оценки КФ лиц молодого возраста

Тест	Оценка КФ
Проба на запоминание 10 слов по ТЛ с последующим воспроизведением после интерферирующего задания	Слухоречевая кратковременная память, долговременная память, продуктивность запоминания,
1-й опыт пробы на запоминание 10 слов по ТЛ	Внимание
КП	Психомоторная скорость, стойкость и активность визуального внимания
Тест исключения понятий "5-й лишний"	Мышление
Тест на речевую активность в виде называния животных за 1 мин (Animal Naming test)	Оценка семантически опосредуемых ассоциаций

Примечание: КП — корректурная проба, КФ — когнитивные функции, ТЛ — тест А. Р. Лурия.

ский синдром, встречающийся как при многих кардиологических заболеваниях, протекающих с поражением головного мозга, так и у лиц без видимых морфологических проявлений его поражения. Интерес к КН при Д возник во второй половине XXв, когда начинает развиваться и приобретать все большее влияние когнитивная парадигма, акцентирующая роль нарушений процесса переработки информации при разных видах патологии [2]. Каждый десятый взрослый на планете переживает в течение жизни хотя бы один депрессивный эпизод [3]. Особенно значимой проблема Д становится в условиях общемедицинской и неврологической сети, где накапливаются подобные пациенты. По данным эпидемиологических исследований, распространенность депрессивных расстройств у больных кардиологического профиля >20%. При этом частота Д у пациентов с артериальной гипертензией достигает 16,8% [4-6]. Большую социально-экономическую проблему представляют собой и нарушения когнитивной сферы, частота которых в мире неуклонно возрастает. Современные исследования свидетельствуют, что когнитивные симптомы Д сопровождаются метаболическими изменениями [3, 7-9].

В связи с этим целью исследования было установить ассоциации между уровнем Д, как независимого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, и КН (паттернов памяти, внимания и мышления) у лиц 25-44 лет.

Материал и методы

НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН (Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Федерального исследовательского центра "НИИ цитологии и генетики" Сибирского отделения Российской академии наук), МЛЭ ССЗ СО РАН (Межведомственная лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний Сибирского отделения Российской академии наук) 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 463 мужчины (средний возраст 35,94±5,96 лет) и 546 женщин (средний возраст 36,17±5,99 лет). Каждый респондент

подписывал информированное согласие об участии в исследовании. Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом НИИТПМ (протокол № 6/2013 от 25.06.2013). При когнитивном тестировании используются разнообразные методики, позволяющие оценить память, речь, интеллект [10, 11]. Однако не все их возможно применить в условиях массовых скринингов. В нашей работе КФ оценивали с помощью корректурной пробы, теста А. Р. Лурия (ТЛ) с запоминанием 10 слов и теста исключения понятий (таблица 1), валидированных в ходе выполнения международного исследования HAPIEE Study (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe, Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе: когортное исследование)². Применение указанных выше тестов позволило оценить состояние паттернов памяти, внимания и мышления в условиях проведения популяционного скрининга. Для оценки Д использовалась шкала программы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) MOPSY (MONICA (Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease)-психосоциальная), состоящая из 15 утверждений [12]. Для ответа на каждое утверждение предусмотрены две градации: согласен, не согласен. Выраженность Д оценивалась как нет депрессии (НД), средний уровень Д (СУД), высокий уровень Д (ВУД). Выраженность Д оценивалась, как: НД: 1-3 балла; СУД: 4-6 балла; ВУД: 7-12 баллов. Материалы были обработаны в соответствии с алгоритмами, представленными программой ВОЗ "MONICA", и получены результаты по шкале. Участники исследования самостоятельно заполняли шкалу. Лица, некорректно заполнившие шкалу (ошибки, отказы, пропуски), были исключены из математического анализа.

Статистическую обработку данных проводили с помощью свободно распространяемого пакета "R for Windows". В программе были использованы следующие статистические библиотеки пакета "R for Windows": foreign; psych; gmodels; dunn.test; PMCMR; doBy; ggplot2³. Проверка нормальности распределения баллов, полученных при психометрическом тестировании, определялась по тесту Колмогорова-Смирнова. Переменные, распределение которых отличалось от нормального, представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q25; Q75]. Достоверность различий между 3 классами этих

² HAPIEE study. Department of epidemiology and public health central and Eastern Europe, research group. London 1998. <http://www.ucl.ac.uk/easteurope/hapiee-cohort.htm>.

³ Gentleman R. R programming for bioinformatics. CRC Press, 2008.

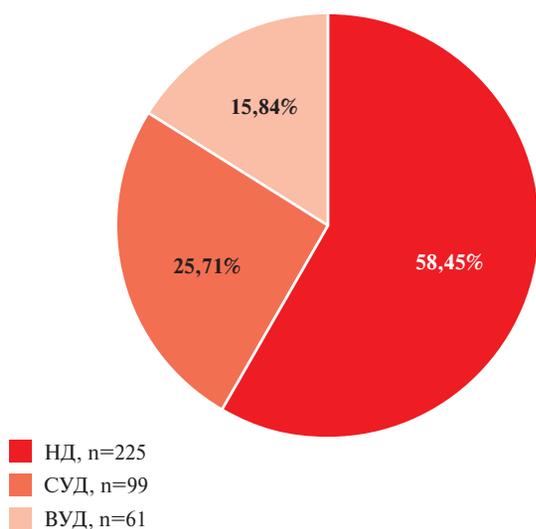


Рис. 1 Уровень Д (по MOPSY), женщины (n=385, 54,3%).

Примечание: ВУД — высокий уровень депрессии, СУД — средний уровень депрессии, НД — нет депрессии.

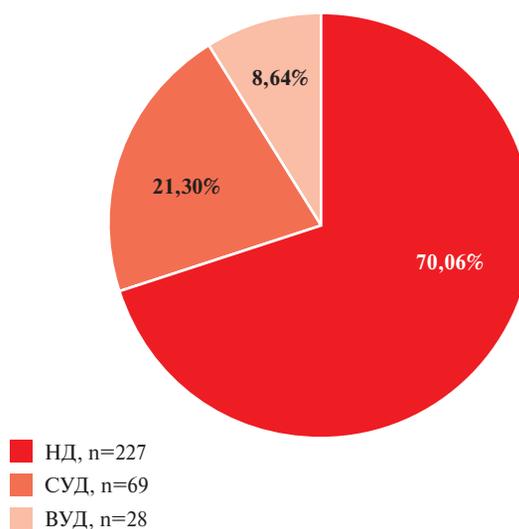


Рис. 2 Уровень Д (по MOPSY), мужчины (n=324, 45,7%).

Примечание: ВУД — высокий уровень депрессии, СУД — средний уровень депрессии, НД — нет депрессии.

переменных проверяли с помощью критерия Краскела-Уоллиса (H). Результаты измерения психометрических тестов между группами в обследованной выборке приводятся как сравнение средних рангов тестов, которые дополнялись принятыми в психометрике средними значениями тестов (M), вместе с их стандартным отклонением (SD), в виде $M \pm SD$. Различия считались достоверными при уровне значимости не $< 95\%$ ($p < 0,05$) [13]. Оценку ассоциаций КН с наличием или отсутствием Д (по результатам выполнения теста MOPSY) проводили при помощи логистического регрессионного анализа с применением процедуры последовательного пошагового включения переменных в модель (метод прямой селекции). В качестве критерия проверки того, какие переменные исключаются из модели, была выбрана статистика вальдовского типа (Wald).

Результаты

Всего на наличие Д (по результатам выполнения теста MOPSY) среди лиц, протестированных на состояние КФ, было обследовано 709 человек — 324 (45,7%) мужчины и 385 (54,3%) женщины. Распределение обследованных по уровню образования показало, что частота высшего образования среди них была наибольшей — 429 (60,5%) обследованных, среди них было 167 (51,5%) мужчин и 262 (68,1%) женщины. Вторым по частоте в выборке было среднее специальное образование — у 217 (30,6%) обследованных, в т.ч. у 111 (34,3%) мужчин и у 106 (27,5%) женщин. На долю же начального и среднего образования в выборке приходилось лишь 8,7% (63 обследованных).

Анализ показал, что распространенность Д у женщин (рисунок 1) была выше и составила: для ВУД — 15,84%, по сравнению с 8,64% ВУД у мужчин (рисунок 2), а для СУД — 25,71% по сравнению с 21,3%, соответственно. Результаты тестирования

в этих группах, достигшие уровня статистической значимости, приводятся в таблице 2.

Оценка паттерна внимания документировалась с помощью проведения корректурной пробы (КП). По ее результатам было выявлено, что при ВУД мужчины смогли просмотреть за 1 мин только $289,0 \pm 69,22$ буквы (Me — 282 буквы). При СУД мужчины смогли просмотреть за 1 мин только $270,45 \pm 66,0$ буквы (Me — 260 букв). Лучшие же результаты по этому показателю были у мужчин при НД, которые смогли просмотреть за 1 мин $304,46 \pm 76,47$ буквы (Me — 309,5 буквы). Различия между этими группами были статистически значимы ($\chi^2 = 8,055$, $df = 2$, $p = 0,018$) (таблица 2).

Оценка состояния паттерна памяти выполнялась с помощью ТЛ. По результатам ТЛ было выявлено, что при ВУД мужчины со средним специальным образованием после интерферирующего задания смогли вспомнить только $6,46 \pm 1,71$ слова (Me — 7 слов). При СУД мужчины смогли вспомнить уже $7,41 \pm 1,38$ слова (Me — 8 слов) после интерферирующего задания. Лучшие же результаты по этому показателю были у мужчин при НД, которые смогли вспомнить $7,71 \pm 1,39$ слова (Me — 8 слов). Различия между этими группами мужчин были статистически значимы ($\chi^2 = 5,758$, $df = 2$, $p = 0,056$) (таблица 2). Паттерн внимания при анализе с помощью КП был статистически незначим у женщин (таблица 2).

Ассоциация Д и КФ оценивалась в зависимости от образовательного уровня и пола. Анализ ассоциаций Д (ее наличие/отсутствие) с КФ у лиц 25-44 лет позволил построить статистически значимую модель ($p < 0,001$), предсказывающую малую вероятность наличия КН при отсутствии Д (таблица 3).

Точность прогнозирования при использовании 3-х переменных (пола, первого воспроизведения

Таблица 2

Оценка состояния КФ в зависимости от наличия Д (по результатам выполнения теста MOPSY), с учетом образовательного уровня и пола

Образование	Пол	Параметр	Уровень депрессии (по MOPSY)	n	M	σ	Me	Квартили		χ ² , df=2	p		
								25-й	75-й				
Высшее	М (n=167)	КП: просмотрено букв за 1 мин	НД	129	304,46	76,47	309,5	256,25	340,25	8,055	0,018		
			СУД	29	270,45	66,03	260	240	327				
			ВУД	9	289	69,22	282	226	359				
	Ж (n=262)	КП: просмотрено букв за 1 мин	НД	162	320,59	67,1	307,0	310,18	331,00			0,968	0,066
			СУД	67	322,21	79,83	300,0	302,74	341,68				
			ВУД	33	319,18	59,98	317,0	297,91	340,45				
Среднее специальное	М (n=111)	ТЛ, отсроченное воспроизведение	НД	66	7,71	1,39	8	7	9	5,758	0,056		
			СУД	31	7,41	1,38	8	7	8				
			ВУД	14	6,46	1,71	7	5	8				
	Ж (n=106)	ТЛ № 1	НД	54	6,58	1,12	7	6	7			7,09	0,029
			СУД	31	5,97	1,33	6	5	7				
			ВУД	21	6,86	0,85	7	6	7,5				
	ТЛ, отсроченное воспроизведение	НД	54	8,23	1,66	8	7	10	6,922	0,031			
		СУД	31	7,84	1,44	8	7	9					
		ВУД	21	8,9	0,99	9	8	10					

Примечания: ВУД — высокий уровень депрессии, КП — корректурная проба, НД — нет депрессии, СУД — средний уровень депрессии, ТЛ № 1 (тест А. Р. Лурия № 1) — количество слов при первом воспроизведении в ТЛ на запоминание 10 слов, M — среднее арифметическое, Me — медиана, SD — стандартное отклонение, p — различия по полу между группами по ранговому критерию Краскела-Уоллиса — χ² (H).

Таблица 3

Модель ассоциации КФ у лиц 25-44 лет в зависимости от наличия/отсутствия симптомов Д (по результатам выполнения теста MOPSY), с учетом пола

Параметры модели	B	Среднеквадратичная ошибка	Wald, df=1	p	Exp (B)	95% ДИ для EXP(B)
Пол (мужчины)	-0,699	0,176	15,869	<0,0001	0,497	0,352-0,701
Первое воспроизведение 10 слов в ТЛ	-0,187	0,068	7,468	0,006	0,830	0,726-0,949
Интегральный показатель уровня мышления	-0,054	0,022	5,858	0,016	0,947	0,907-0,990
Константа	1,583	0,492	10,359	0,001	4,868	

Примечания: ДИ — доверительный интервал, ТЛ — тест А. Р. Лурия.

10-ти слов в ТЛ и интегрального показателя уровня мышления) составила 64,7%. При этом для подавляющего большинства (92,9%) мужчин при отсутствии Д показана статистически значимая отрицательная ассоциация с КФ.

Обсуждение

Клиническая практика свидетельствует о том, что зачастую выраженность КН при Д такова, что может приводить к социальной дезадаптации пациентов, включая и пациентов с кардиальной патологией [4]. Д сопровождается активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, на фоне которой дегенеративный процесс в головном мозге развивается быстрее [1, 14, 15]. В настоящей работе при популяционном исследовании репрезентативной выборки лиц 25-44 лет выявлены количественные ассоциации между Д и паттернами памя-

ти и внимания, в зависимости от образовательного уровня и пола обследованных. В изученной выборке лиц 25-44 лет преобладали обследованные с высшим образованием. Частота синдрома Д у женщин в изученной выборке оказалась выше, чем у мужчин (при ВУД — 15,84 vs 8,64%, при СУД — 25,71 vs 21,3%, соответственно). Эти результаты подтверждаются данными мировой литературы, указывающими на то, что женщины страдают Д в 2 раза чаще, чем мужчины, и имеют вдвое больший риск ее развития по сравнению с мужчинами, начиная с подросткового возраста, т.е. с момента становления менструального цикла [16, 17]. Выполненная в унивариантном анализе оценка КФ с учетом образовательного и гендерного уровня, в зависимости от наличия Д, выявила статистически значимые различия (p<0,05). Ассоциация КН и Д у обследованных с высшим образованием была найдена только у мужчин и касалась

паттерна внимания. Эти результаты согласуются с данными опроса лиц с установленным диагнозом Д, показавшим трудности концентрации внимания у них. При этом во время ремиссии, при нормализации эмоционального состояния, такие лица часто продолжают испытывать когнитивные затруднения [18, 19]. У лиц обоего пола со средним специальным образованием было выявлено большее количество статистически значимых ассоциаций ($p < 0,05$) между Д и нарушением паттерна памяти (по слухоречевой кратковременной и долговременной памяти, а также по продуктивности запоминания информации). Полученные нами результаты согласуются с литературными данными, показывающими, что мнестическая активность лиц с Д требует от них больших затрат времени, по сравнению с лицами без нее. По данным нейропсихологических методов исследования, в основе нарушений памяти при Д лежит недостаточность воспроизведения при относительной сохранности запоминания и хранения информации [19].

У женщин этой группы выявлена статистически значимая ассоциация синдрома Д с количеством слов при первом воспроизведении в ТЛ. Этот показатель служит также для оценки паттерна внимания (концентрации внимания).

В мультивариантном анализе статистически значимые ассоциации с отсутствием Д, зависящие от пола обследуемого, были выявлены только для первого воспроизведения 10-ти слов в ТЛ и для паттерна мышления. Изменения в паттерне мышления при Д, по литературным данным, связаны с недостаточностью управляющих функций лобных долей головного мозга, что приводит к нарушению планирования и контроля познавательной деятельности и собственного поведения [20-22].

В полученной мультивариантной модели, у 92,9% мужчин без Д отсутствовали и любые КН по паттернам памяти, внимания и мышления. Эти результаты подтверждаются и работами других авторов. Так, Барыльник Ю. Б. и др. указывают на то, что лица с Д хуже выполняют нейропсихологические тесты на внимание, память, психомоторные и зрительно-пространственные функции, речевую активность, чем лица, не страдающие Д [15]. Од-

нако эти результаты были получены для пациентов старших возрастных групп. КН у лиц, перенесших Д, сохраняются и после выхода из Д [3]. Каждый депрессивный эпизод образует непреходящие "когнитивные рубцы" [23]. При Д (Albert KM, et al., 2018) нарушаются исполнительные функции, внимание, скорость психомоторных реакций, а также рабочая память [24]. Анализ результатов, полученных в настоящей работе, показал наличие ассоциативных связей снижения устойчивости внимания по результатам КП и нарушения паттерна памяти у лиц с СУД и ВУД. Это подтверждается другими авторами [25]. Ранее ВОЗ оценила Д как третью причину бремени болезней во всем мире и прогнозировала, что к 2030г это заболевание займет первое место [26]. На практике выявление, диагностика и лечение Д и сопровождающих ее КН часто создают проблемы для врачей из-за ее различных проявлений, непредсказуемости, а также переменного ответа на терапию. Поэтому своевременное распознавание Д для уменьшения распространенности КН имеет большое значение в практике врача-интерниста любой специальности.

Заключение

Распространенность синдрома Д, установленного в соответствии с критериями MOPSY, у женщин в случайной репрезентативной выборке 25-44 выше, чем у мужчин.

В случайной репрезентативной выборке лиц 25-44 лет ассоциация КН и Д была найдена только у мужчин с высшим образованием и касалась нарушения паттерна внимания.

У лиц обоего пола со средним специальным образованием в случайной репрезентативной выборке лиц 25-44 лет были выявлены ассоциации между Д и нарушением паттерна памяти.

В полученной мультивариантной модели у мужчин в случайной репрезентативной выборке лиц 25-44 лет без Д отсутствовали любые КН по паттернам памяти, внимания и мышления.

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

Литература/References

1. Kotova OV, Belyaev AA, Akarachkova ES. Modern methods of diagnosis and treatment of anxiety and depressive disorders. *RMJ. Medical Review.* 2021;5(10):648-53. (In Russ.) Котова О. В., Беляев А. А., Акарачкова Е. С. Современные методы диагностики и лечения тревожных и депрессивных расстройств. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2021;5(10):648-53. doi:10.32364/2587-6821-2021-5-10-648-653.
2. Songco A, Patel SD, Dawes K, et al. Affective working memory in depression. *Emotion.* 2023;6:1802-7. doi:10.1037/emo0001130.
3. Preobrazhenskaya IS. Cognitive impairment and depression. *Medical advice.* 2023;(21):34-43. (In Russ.) Преображен-
4. Petelin D, Niinoya I, Sorokina O, et al. Treatment of mixed anxiety and depressive disorder: results from an observational study of the efficacy and tolerability of agomelatine. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(6):48-54. (In Russ.) Петелин Д. С., Нийноя И. В., Сорокина О. В. и др. Терапия смешанного тревожного и депрессивного расстройства: результаты обсервационного исследования эффективности и переносимости агомелатина. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(6):48-54. doi:10.14412/2074-2711-2021-6-48-54.
5. Котова И. С. Когнитивные нарушения и депрессия. *Медицинский совет.* 2023;(21):34-43. doi:10.21518/ms2023-246.

5. Romanov DV, Petelin DS, Volel BA. Depression in neurological practice. Medical Council. 2018;(1):38-45. (In Russ.) Романов Д. В., Петелин Д. С., Волель Б. А. Депрессии в неврологической практике. Медицинский Совет. 2018;(1):38-45. doi:10.21518/2079-701X-2018-1-38-45.
6. Sandström YK, Ljunggren GW, Kndell P, et al. Psychiatric comorbidities in patients with hypertension — a study of registered diagnoses 2009-2013 in the total population in Stockholm County. Sweden. J Hypertens. 2016;3:414-20. doi:10.1097/HJH.0000000000000824.
7. Bahar-Fuchs A, Martyr A, Goh A, et al. Cognitive training for people with mild to moderate dementia: a Cochrane Review. В J Psych Advances. 2020;2:66-76. doi:10.1192/bja.2019.74.
8. Mkhitarian EA, Vorobyova NM, Tkacheva ON, et al. Prevalence of cognitive impairment and their association with socio-economic, demographic and anthropometric factors and geriatric syndromes in people over 65 years of age: data from the Russian epidemiological study EUCALYPTUS. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;(3):44-53. (In Russ.) Мхитарян Э. А., Воробьева Н. М., Ткачева О. Н. и др. Распространенность когнитивных нарушений и их ассоциация с социально-экономическими, демографическими и антропометрическими факторами и гериатрическими синдромами у лиц старше 65 лет: данные российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;(3):44-53. doi:10.14412/2074-2711-2022-3-44-53.
9. Ferri F, Deschenes SS, Power N, Schmitz NJ. Associations between cognitive function, metabolic factors and depression: A prospective study in Quebec, Canada. Affect Disord. 2021;283:77-83. doi:10.1016/j.jad.2021.01.039.
10. Luria AR. Higher cortical functions of humans. SPb.: Publishing house Peter. 2018. 768 p. (In Russ.) Лурия А. Р. Высшие корковые функции человека. СПб.: Изд-во Питер. 2018. 768 с. ISBN: 978-5-4461-0836-7.
11. Sukhanov AV, Denisova DV. Associations of blood pressure, heart rate and cognitive function in adolescence: a population-based study. Arterial hypertension. 2010;(4):378-84. (In Russ.) Суханов А. В., Денисова Д. В. Ассоциации артериального давления, пульса и состояния когнитивных функций в подростковом возрасте: популяционное исследование. Артериальная гипертензия. 2010;(4):378-84. doi:10.18705/1607-419X-2010-16-4-378-384.
12. Tunstall-Pedoe H. for the WHO MONICA Project. MONICA, monograph, and multimedia sourcebook: world's largest study of heart disease, stroke, risk factors, and population trends 1979-2002. World Health Organization. Helsinki. 2003. 237 p. ISBN-13: 9789241562232, ISBN-10: 9241562234.
13. Glantz S. Primer of Biostatistics. McGraw Hill. Medical; 7th ed., 2011. 320 p. ISBN: 9780071781503.
14. Kivipelto M, Ngandu T, Laatikainen T, et al. Risk score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: a longitudinal, population-based study. Lancet Neurol. 2006;9:735-41. doi:10.1016/S1474-4422(06)70537-3.
15. Barylnik YuB, Filippova NV, Deeva MA, et al. The relationship between cognitive disorders not reaching the level of dementia, affective pathology and sleep disorders in patients 55-65 years old. Bulletin of Medical Internet Conferences. Limited Liability Company "Science and Innovations". 2016;(4):382-85. (In Russ.) Барыльник Ю. Б., Филиппова Н. В., Деева М. А. и др. Взаимосвязь когнитивных расстройств, не достигающих степени деменции, аффективной патологии и нарушений сна у пациентов 55-65 лет. Бюллетень медицинских интернет-конференций. Общество с ограниченной ответственностью "Наука и инновации". 2016;(4):382-85.
16. Silverstein B, Edwards T, Gamma A, et al. The role played by depression associated with somatic symptomatology in accounting for the gender difference in the prevalence of depression. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2013;2:257-63. doi:1007/s00127-012-0540-7.
17. Tyuvina NA, Voronina EO, Balabanova VV, et al. Clinical features of depression in women in comparison with men. Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2018;(3):48-53. (In Russ.) Тювина Н. А., Воронина Е. О., Балабанова В. В. и др. Клинические особенности депрессии у женщин в сравнении с мужчинами. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;(3):48-53. doi:10.14412/2074-2711-2018-3-48-53.
18. Conradi HJ, Ormel J, de Jonge P. Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study. Psychol Med. 2011;6:1165-74.
19. Zakharov VV, Vakhnina NV. Cognitive impairment in depression. Effective pharmacotherapy. 2015;(1):18-26. (In Russ.) Захаров В. В., Вахнина Н. В. Когнитивные нарушения при депрессии. Эффективная фармакотерапия. 2015;(1):18-26.
20. Rock PL, Roiser JP, Riedel WJ, et al. Cognitive impairment in depression: a systematic review and metaanalysis. Psychol Med. 2014;10:2029-40.
21. Ilamakar KR. Psychomotor retardation, attention deficit and executive dysfunction in young non-hospitalised unmedicated non-psychotic unipolar depression patients. J Clin Diagn Res. 2014;2:124-6.
22. Douglas KM, Porter RJ. Longitudinal assessment of neuropsychological function in major depression. Aust N. Z. J. Psychiatry. 2009;12:1105-7.
23. Greer TL, Kurian BT, Trivedi MH. Defining and measuring functional recovery from depression. CNS Drugs. 2010;4:267-84. doi:2165/11530230-000000000-00000.
24. Albert KM, Potter GG, McQuoid DR, et al. Cognitive performance in antidepressant-free recurrent major depressive disorder. Depress Anxiety. 2018;6:694-9. doi:10.1002/da.22747.
25. Gvozdetsky AN, Petrova NN, Akulin IM. Influence of residual symptoms on cognitive functions of patients with recurrent depression in remission. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2020;2(107):26-33. (In Russ.) Гвоздецкий А. Н., Петрова Н. Н., Акулин И. М. Влияние резидуальной симптоматики на когнитивные функции больных рекуррентной депрессией в ремиссии. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2020;2(107):26-33. doi:10.26617/1810-3111-2020-2(107)-26-33.
26. Malhi GS, Mann JJ. Depression. Lancet. 2018;392:2299-312. doi:10.1016/S0140-6736(18)31948-2.

Роль раннего повышения уровня сосудистого эндотелиального фактора роста-A после коронарного стентирования в развитии рестеноза стента с лекарственным покрытием

Тишко В. В., Сенькина Е. И., Мешкова М. Е., Шишкевич А. Н., Менькова И. А., Беднова С. Е., Тыренко В. В.

ФГБВОУ ВПО "Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова" МО РФ. Санкт-Петербург, Россия

Внедрение в клиническую практику стентов с лекарственным (антипролиферативным) покрытием (СЛП) привело к значительному снижению частоты развития рестеноза внутри стента (РВС) в сравнении с имплантацией голометаллических стентов. Тем не менее, в 2-4% случаев наблюдается развитие ангиографического рестеноза. Сосудистый эндотелиальный фактор роста-A (Vascular Endothelial Growth Factor — VEGF-A) способствует ранней эндотелизации стентированного сегмента, но в ряде случаев может способствовать прогрессивному росту неинтимы за счет провоспалительных эффектов.

Цель. Оценка влияния уровня VEGF-A в плазме крови на развитие РВС после имплантации СЛП.

Материал и методы. Проспективно обследовано 49 пациентов, которым были имплантированы СЛП по факту наличия у них стабильной ишемической болезни сердца при стенозе артерии, связанной с ишемией по данным стресс-теста, >70%, а также при значении индекса фракционного резерва кровотока <0,8. Содержание VEGF-A в плазме крови оценивали непосредственно до процедуры и через 24 ч после нее. Период наблюдения составил 11±4 мес. от момента вмешательства. Впоследствии всем участникам исследования проводилась повторная коронароангиография на предмет наличия у них ангиографического рестеноза имплантированного стента и с целью выявления пациентов группы риска развития рецидива стенокардии напряжения. У 9 пациентов (18% участников) в отдаленном периоде был зарегистрирован ангиографический РВС.

Результаты. Группы пациентов с рестенозом в отдаленном периоде и без него были сопоставимы по исходным уровням VEGF-A: 481 (259; 674) и 560 (339; 766) пг/мл, соответственно ($p>0,05$). В течение суток после имплантации стента обнаружен значимый прирост уровня VEGF-A у пациентов, демонстрировавших в дальнейшем ан-

гиографический РВС: с 476 (267; 602) до 1117 (1089; 1573) пг/мл ($p<0,05$). Между содержанием VEGF-A в плазме крови через 24 ч после имплантации стента и развитием ангиографического рестеноза в отдаленном периоде установлена положительная умеренная корреляционная связь ($r=0,55$; $p<0,001$).

Заключение. Исходные показатели VEGF-A в плазме крови не связаны с развитием ангиографического рестеноза. При этом резкий прирост уровня VEGF-A в течение суток после коронарного стентирования ассоциирован с развитием рестеноза в стентах с антипролиферативным покрытием.

Ключевые слова: чрескожная коронарная ангиопластика, стент(ы) с лекарственным покрытием, рестеноз внутри стента, сосудистый эндотелиальный фактор роста-A.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 25/12-2023

Рецензия получена 02/02-2024

Принята к публикации 08/04-2024



Для цитирования: Тишко В. В., Сенькина Е. И., Мешкова М. Е., Шишкевич А. Н., Менькова И. А., Беднова С. Е., Тыренко В. В. Роль раннего повышения уровня сосудистого эндотелиального фактора роста-A после коронарного стентирования в развитии рестеноза стента с лекарственным покрытием. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(5):3904. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3904. EDN ТТКОД

Role of early increase in vascular endothelial growth factor-A levels after coronary stenting in the development of drug-eluting in-stent restenosis

Tishko V. V., Senkina E. I., Meshkova M. E., Shishkevich A. N., Menkova I. A., Bednova S. E., Tyrenko V. V.
Kirov Military Medical Academy. Saint-Petersburg, Russia

The introduction of drug-eluting stents (DES) into clinical practice has led to a significant reduction in the incidence of in-stent restenosis

(ISR) compared to implantation of bare metal stents. However, in 2-4% of cases, the development of angiographic restenosis is ob-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: 5436588@gmail.com

[Тишко В. В. — д.м.н., доцент, зам. начальника кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0003-4696-3569, Сенькина Е. И.* — к.м.н., н.с. кафедры факультетской терапии, ORCID: 0009-0000-1165-0285, Мешкова М. Е. — к.б.н., зам. заведующего лабораторным отделением аутоиммунных исследований, ORCID: 0000-0002-0694-8586, Шишкевич А. Н. — д.м.н., доцент, начальник отделения рентгенокардиографических методов диагностики и лечения первой клиники кафедры хирургии имени К.П. Кулриянова, ORCID: 0000-0003-4605-6678, Менькова И. С. — к.м.н., н.с. кафедры рентгенологии, ORCID: 0000-0002-4848-4628, Беднова С. Е. — к.м.н., н.с. кафедры факультетской терапии, ORCID: 0009-0006-3960-7346, Тыренко В. В. — д.м.н., профессор, начальник кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-0470-1109].

served. Vascular Endothelial Growth Factor-A (VEGF-A) promotes early endothelialization of the stented segment, but in some cases can promote progressive neointimal growth due to proinflammatory effects.

Aim. To evaluate the influence of plasma VEGF-A level on ISR after DES implantation.

Material and methods. We prospectively examined 49 patients who were implanted with DES due to stable coronary artery disease with ischemia-related arterial stenosis >70% according to a stress test, as well as with a fractional flow reserve <0,8. Plasma VEGF-A level was assessed immediately before the procedure and 24 hours after it. The follow-up period was 11±4 months from the moment of intervention. Subsequently, all study participants underwent repeated coronary angiography to determine whether they had angiographic ISR and to identify patients at risk of recurrent angina pectoris. In 9 patients (18% of participants), angiographic ISR was recorded in the long-term period.

Results. The groups of patients with and without long-term restenosis were comparable in terms of initial VEGF-A levels: 481 (259; 674) and 560 (339; 766) pg/ml, respectively ($p>0,05$). Within 24 hours after stent implantation, a significant increase in VEGF-A level was found in patients who subsequently demonstrated angiographic ISR as follows: from 476 (267; 602) to 1117 (1089; 1573) pg/ml ($p<0,05$). A positive moderate correlation was established between the plasma VEGF-A content 24 hours after stent implantation and angiographic ISR in the long-term period ($r=0,55$; $p<0,001$).

Conclusion. Initial plasma VEGF-A levels are not associated with angiographic ISR. Moreover, a sharp increase in VEGF-A level within 24 hours after coronary stenting is associated with drug-eluting ISR.

Keywords: percutaneous coronary angioplasty, drug-eluting stent(s), in-stent restenosis, vascular endothelial growth factor-A.

Relationships and Activities: none.

Tishko V.V. ORCID: 0000-0003-4696-3569, Senkina E.I.* ORCID: 0009-0000-1165-0285, Meshkova M.E. ORCID: 0000-0002-0694-8586, Shishkevich A.N. ORCID: 0000-0003-4605-6678, Menkova I.A. ORCID: 0000-0002-4848-4628, Bednova S.E. ORCID: 0009-0006-3960-7346, Tyrenko V.V. ORCID: 0000-0002-0470-1109.

*Corresponding author: 5436588@gmail.com

Received: 25/12-2023

Revision Received: 02/02-2024

Accepted: 08/04-2024

For citation: Tishko V.V., Senkina E.I., Meshkova M.E., Shishkevich A.N., Menkova I.A., Bednova S.E., Tyrenko V.V. Role of early increase in vascular endothelial growth factor-A levels after coronary stenting in the development of drug-eluting in-stent restenosis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(5):3904. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3904. EDN TTKCOD

ГМК — гладкомышечные клетки, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КАГ — коронароангиография, РВС — рестеноз внутри стента, СЛП — стенты с лекарственным покрытием, VEGF-A — Vascular Endothelial Growth Factor-A (сосудистый эндотелиальный фактор роста-A).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Пациенты, успешно прошедшие чрескожную коронарную ангиопластику, демонстрируют развитие рестеноза чаще других неблагоприятных исходов.
- Имплантация стентов с лекарственным покрытием не гарантирует защиту от развития рестеноза внутри стента.

Что добавляют результаты исследования?

- У пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца сосудистый эндотелиальный фактор роста-A (VEGF-A) способствует ангиогенезу в зоне стентированного сегмента, тем самым провоцируя развитие рестеноза стента с лекарственным покрытием.
- Значимое нарастание VEGF-A в плазме крови в течение суток после имплантации стента связано с развитием ангиографического рестеноза в отдаленном периоде.

Key messages

What is already known about the subject?

- Patients who successfully undergo percutaneous coronary angioplasty have restenosis more often than other adverse outcomes.
- Implantation of drug-eluting stents does not guarantee protection against in-stent restenosis.

What might this study add?

- In patients with stable coronary artery disease, vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A) promotes angiogenesis in the stented segment, thereby promoting drug-eluting in-stent restenosis.
- A significant plasma increase in VEGF-A within 24 hours after stent implantation is associated with angiographic in-stent restenosis in the long-term period.

Введение

Появление в рентгенхирургической практике стентов с антипролиферативным покрытием стало революцией на пути к снижению частоты развития рестеноза при коронарном стентировании [1, 2]. Тем не менее, в 2-4% случаев имплантация стентов

с лекарственным покрытием (СЛП) сопровождается развитием ангиографического рестеноза в отдаленном периоде [3, 4].

Рестеноз внутри стента (РВС) остается одной из основных проблем эндоваскулярных процедур, ограничивающих широкое распространение

коронарной реваскуляризации. Лечение рестеноза в СЛП является более сложным в сравнении с лечением рестеноза голометаллических стентов и требует использования баллона с лекарственным покрытием и имплантации стента, покрытого другим антипролиферативным препаратом. Убедительных данных по эффективности той или иной медикаментозной терапии и профилактики развития рестеноза СЛП и голометаллических стентов все еще нет [5].

Исследование 2011г, проведенное Marx SO, et al., показало, что повреждение эндотелия артерии имплантированным стентом подвергает "оголенную" медию воздействию циркулирующих факторов роста, стимулируя, тем самым, миграцию в эту зону гладкомышечных клеток (ГМК) и их активную пролиферацию [6]. Исходя из этого, восстановление эндотелиального покрытия при полном ограничении медики предполагало остановку роста неоинтимы в отсутствие стимулирующего фактора.

В 1996г Isner JM, et al. описали физиологическое свойство сосудистого эндотелиального фактора роста-A (VEGF-A — Vascular Endothelial Growth Factor-A), позволяющее быстро формировать нескольких слоев эндотелиоцитов над стратами имплантированного стента, что в дальнейшем ограничивает прогрессивный рост неоинтимы в этой зоне. Это свойство было предложено использовать у пациентов, подвергнутых чрескожным коронарным вмешательствам, как стратегию, снижающую риск рестеноза [7]. Основной эффект VEGF-A основан на активации эндотелиоцитов, их миграции и пролиферации в зону повреждения. После формирования эндотелиального "барьера" воспалительная реакция прекращается, миграция и пролиферация ГМК останавливается. На основании этого было выдвинуто предположение, что VEGF-A-опосредованная эндотелизация уменьшит развитие рестеноза. Это подтвердилось в исследованиях на животных, где локальная доставка гена *VEGF-A* при помощи плазмид-направленного носителя приводила к усилению краткосрочной и умеренной эндотелиализации и сохранению достаточного просвета артерии [8, 9].

В дальнейших исследованиях с участием людей эти результаты не подтвердились. Локальная доставка VEGF-A стимулировала гиперплазию неоинтимы в месте повреждения и ускоряла развитие рестеноза артерии после имплантации стента [8, 10, 11].

Ключевым процессом в развитии рестеноза является миграция, гиперплазия и пролиферация ГМК. При этом стимуляторы этих, а также сопутствующих процессов исследованы недостаточно [12, 13].

Нами описано предположение о том, что высокий уровень VEGF-A через сутки после коронар-

ного стентирования может запускать каскад реакций с участием клеточных и гуморальных факторов эндотелиальной дисфункции, в т.ч. воспалительных и протромбогенных, инициирующих гиперплазию неоинтимы.

Материал и методы

Пациенты. Исходно в исследование было включено 49 пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), подтвержденной данными коронароангиографии (КАГ) и нагрузочного теста. Значимость стеноза определялась при закрытии $\geq 70\%$ просвета артерии, а также по данным оценки фракционного резерва кровотока при индексе $< 0,8$. Всем участникам исследования имплантированы стенты с лекарственным покрытием второго поколения: XIENCE™ (Abbott, CA, USA), PROMUS Element™ (Boston Scientific, USA), BioMatrix Flex™ (Biosensors Int Tech, Singapore).

Критерии включения: верифицированная ИБС: стенокардия II и III функционального класса, как показание для первичного стентирования; возраст 35-75 лет; гемодинамически значимый стеноз ≥ 1 коронарных артерий ($\geq 70\%$); информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: пациенты с острым коронарным синдромом в течение 3 мес. до стентирования; анамнез или признаки онкологического процесса или гематологического заболевания; острый, подострый миокардит; декомпенсация хронической сердечной недостаточности, острая почечная и печеночная недостаточность.

До имплантации стента пациенты получали терапию одним антиагрегантом и статином в комбинации с селективным ингибитором абсорбции холестерина или без него. Непосредственно после имплантации стента пациенты получали двойную антиагрегантную (аспирин в сочетании с клопидогрелом или тикагрелором) и гиполлипидемическую (статины, эзетрол) терапию. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом.

Через 12 мес. осуществлялось избирательное проведение КАГ группам пациентов с низким либо высоким послеоперационным уровнем VEGF-A на предмет наличия или отсутствия у них ангиографического рестеноза, который диагностировался при локальном или циркулярном сужении стентированного сегмента за счет гиперплазии неоинтимы на $\geq 50\%$.

Лабораторные исследования. За сутки до коронарного стентирования и через 24 ч после него осуществлялся забор венозной крови для количественного определения в плазме VEGF-A. Уровень оценивался с использованием панели для иммуноферментного анализа "eBioscience, Bender MedSystems". Аналитическая чувствительность метода — 7,9 пг/мл.

Статистический анализ. Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи пакета прикладных программ для Windows "Statistica 10.0". Данные выражены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25; Q75). Сопоставление совокупностей с нормальным распределением проводилось с помощью t-критерия Стьюдента для двух зависимых или двух независимых выборок. Для анализа данных из совокупностей с распределением, отличным от нормального, использовали непараметрические методы. Для сопоставления двух несвя-

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика исследуемых групп, n (%), Me (Q25; Q75)

Показатель	Всего, n=49	Ангиографический рестеноз		
		Есть, n=9	Нет, n=40	p
Возраст, лет	58,7 (52; 62)	59,8 (52,6; 61)	58,5 (53; 62,6)	0,93
Пол, мужчины	45 (92)	7 (77)	38 (95)	0,81
Индекс массы тела, кг/м ²	28,8 (26; 31)	27,5 (25,7; 29)	29,1 (26; 33)	0,88
Артериальная гипертензия	47 (97)	7 (88)	40 (100)	0,53
Сахарный диабет II тип	17 (35)	3 (33)	14 (35)	0,61
Инфаркт миокарда в анамнезе	28 (58)	4 (44)	24 (60)	0,92
Аорто/маммаро-коронарное шунтирование	26 (53)	3 (33)	23 (57)	0,73
Окклюзия шунта в анамнезе	18 (36)	1 (11)	17 (45)	0,65
Рестеноз стента в анамнезе	8 (16)	5 (55)	3 (7,5)	0,002
Курение	38 (79)	6 (66)	32 (80)	0,86
Семейный анамнез	44 (89)	7 (78)	37 (92)	0,23

Таблица 2

Ангиографические и процедуральные характеристики исследуемых групп, n (%), Me (Q25; Q75)

Показатели		Ангиографический рестеноз		
		Есть, n=9	Нет, n=40	p
Число пораженных сосудов	1	2 (22)	14 (35)	0,78
	2	3 (34)	16 (40)	0,76
	3	4 (44)	10 (25)	0,67
Гемодинамически значимый стеноз коронарных артерий >70%	ПМЖВ	7 (77)	37 (92)	0,71
	ОА	5 (55)	35 (87)	0,91
	ПКА	5 (55)	33 (73)	0,94
Количество одномоментно имплантированных стентов во время первой КАГ, n	1	1 (11)	21 (52)	0,003
	2	8 (88)	13 (32)	0,0002
	3		6 (15)	0,49
Диаметр стента, мм		2,75 (2,5; 2,88)	2,5 (2,45; 3,0)	0,68
Длина стентированного сегмента, мм		26 (24; 28)	18 (14; 28)	0,02

Примечание: ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь, ОА — огибающая артерия, ПКА — правая коронарная артерия.

занных групп использовался U-критерий Mann-Witney. Значимость различий количественных признаков в связанных выборках оценивалась по W-критерию Wilcoxon. Сравнение качественных признаков проводилось с использованием χ^2 Пирсона с поправками Фишера и Йетса. Для анализа направления и силы корреляционных связей использовались ранговые коэффициенты корреляции Пирсона и Спирмена. Значимость критериев определялась при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика пациентов

Согласно результатам повторно проведенной КАГ у 9 (18%) пациентов обнаружены ангиографические признаки рестеноза в имплантированном стенте. В дальнейшем все участники исследования были разделены на 2 группы: пациенты с диагностированным рестенозом и без такового.

По данным анализа клинических и анамнестических признаков в исследуемых группах было установлено, что наличие в анамнезе РВС ассоциировано с развитием аналогичного события при

последующих реваскуляризациях ($p=0,002$). Этот предиктор описан у 55% больных с рестенозом ($r=0,44$; $p < 0,0001$). Другие клинические и анамнестические признаки были сопоставимы в группах пациентов с рестенозом в отдаленном периоде и без него (таблица 1).

Сопоставление факторов процедуры коронарного стентирования и ангиографических показателей представлено в таблице 2.

Суммарное количество имплантированных пациенту одномоментно стентов преобладало в группе с ангиографическим рестенозом: в 8 случаях из 9 (89%) пациенты получили 2 стента одномоментно ($p=0,001$).

Нами установлено, что одномоментная имплантация 2 стентов чаще приводит к развитию РВС ($p=0,001$).

Медиана суммарной длины имплантированных стентов в группе с диагностированным рестенозом значимо превышала данный показатель среди пациентов без рестеноза: 26 мм (24; 28) и 18 мм (14; 28), соответственно ($p=0,02$). Похожие ре-

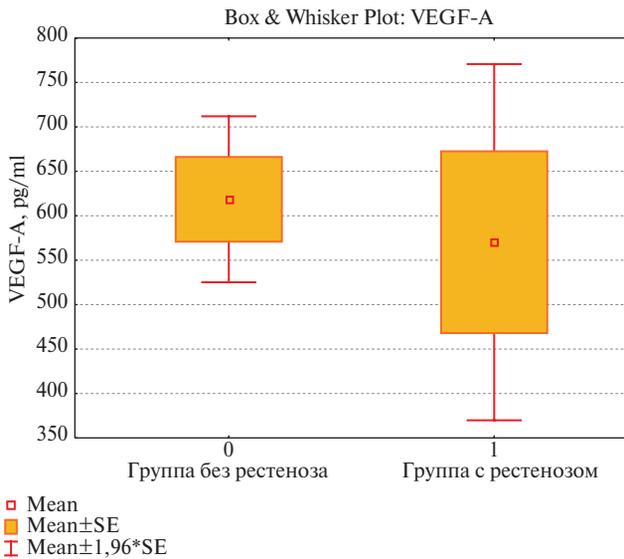


Рис. 1 Исходные уровни VEGF-A в плазме крови в группах пациентов без ангиографического рестеноза и с ангиографическим рестенозом.

Примечание: VEGF-A — Vascular Endothelial Growth Factor-A (сосудистый эндотелиальный фактор роста-A).

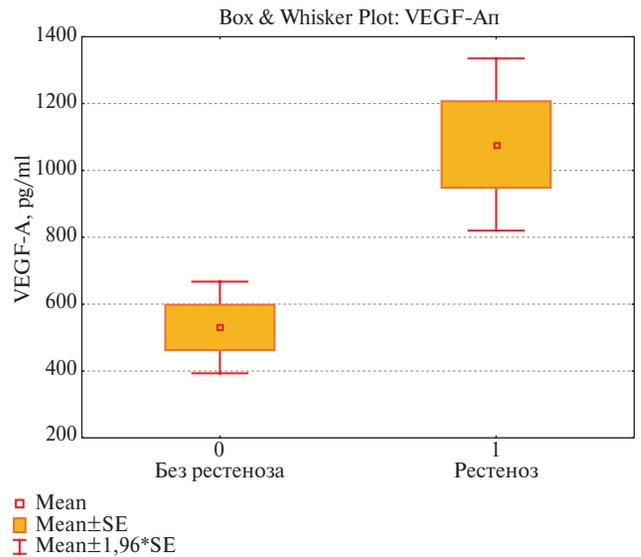


Рис. 2 Уровни VEGF-A в плазме крови через 24 ч после стентирования в группах пациентов без ангиографического рестеноза и с ангиографическим рестенозом.

Примечание: VEGF-A — Vascular Endothelial Growth Factor-A (сосудистый эндотелиальный фактор роста-A).

зультаты получены в метаанализе 2023г, где длина стентированного сегмента >20 мм рассматривалась в качестве предиктора ангиографического рестеноза [14].

Влияние коронарного стентирования на уровень VEGF-A в группе пациентов с рестенозом и без него

Исходные уровни VEGF-A в плазме крови в сравниваемых группах были сопоставимы (рисунок 1): 476 (268; 767) пг/мл в группе пациентов с ангиографическим рестенозом в отдаленном периоде и 560 (339; 766) пг/мл — в группе пациентов без него ($p=0,67$).

Через сутки после коронарного стентирования зарегистрировано значимое, более чем 2-кратное увеличение значений Me (Q25; Q75) VEGF-A в плазме крови среди пациентов, демонстрировавших по данным контрольной КАГ рестеноз: 476 (267; 602) и 1117 (1089; 1573) пг/мл, соответственно (рисунок 2).

При этом в группе пациентов без рестеноза уровни VEGF-A после коронарного стентирования значимо не отличались от исходных: 481 (259; 674) и 560 (339; 766) пг/мл, соответственно ($p>0,05$).

Лишь у 1 (11%) пациента с РВС отмечалось повышение уровня VEGF-A <50% от исходного.

Между показателем VEGF-A в плазме крови через сутки после имплантации стента и развитием ангиографического рестеноза была установлена положительная умеренная корреляционная связь ($r=0,55$; $p<0,001$). По данным ROC-анализа, уровень VEGF-A в плазме крови >1059 пг/мл достоверно коррелирует с развитием ангиографического рестеноза; площадь под кривой (AUC) =0,829, рисунок 3.

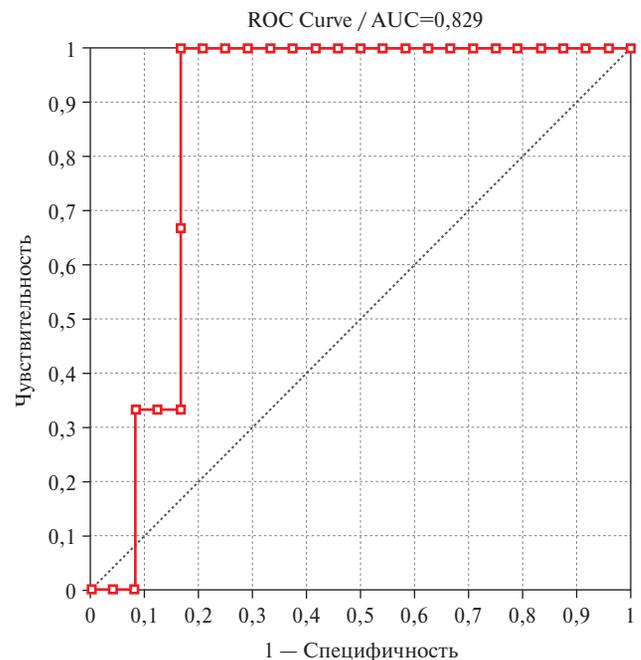


Рис. 3 Показатели VEGF-A после коронарного стентирования, определяющие пациентов в группу риска развития ангиографического рестеноза (ROC-анализ).

Обсуждение

Преобладание частоты развития рестеноза имплантированного стента среди других неблагоприятных исходов коронарного стентирования стало причиной глубокого изучения этого процесса и активного поиска его предикторов. Основной проблемой, связанной с развитием рестеноза являет-

ся рецидив стенокардии напряжения и необходимости повторной госпитализации с применением высокотехнологичных вмешательств, что не только снижает качество жизни пациентов, но и увеличивает расходы здравоохранения [15].

Встречаемость рестеноза даже при наличии на поверхности стента антипролиферативного покрытия заставляет искать его новые предикторы, помимо известных классических, таких как сахарный диабет II типа, большая протяженность стентированного сегмента, малый диаметр артерии и т.д.

В исследовании Clare J, et al. описаны уровни VEGF-A и его синтез моноцитами периферической крови после коронарного стентирования. По результатам анализа была отмечена корреляция показателя экспрессии гена *VEGF-A* моноцитами периферической крови с развитием рестеноза независимо от наличия или отсутствия на стенте антипролиферативного покрытия [16].

В настоящем исследовании показано, что значимое нарастание уровня VEGF-A в течение суток после имплантации СЛП связано с гиперплазией неоинтимы, в то время как стабильно повышенный уровень VEGF-A как до, так и после стентирования, не провоцирует развитие рестеноза.

Патогенетически высокий уровень VEGF-A отражает степень повреждения адвентиции артерии в результате баллонной дилатации и последующей имплантации стента, что приводит к локальному воспалительному ответу и вторичному синтезу VEGF-A активированными и гладкомышечными клетками [17]. Все это в сочетании с активацией синтеза моноцит-хемоаттрактантного пептида I типа ГМК усиливает адвентициальный ангиогенез и привлекает в зону воспаления моноциты, повторно секретирующие VEGF-A и усиливающие, тем самым, развитие неоинтимы [18].

Предполагаем, что исходно повышенный уровень VEGF-A в плазме крови обеспечивает высокий ангиогенный потенциал при стабильной ИБС,

направленный на коллатерализацию ишемизированного миокарда и не провоцирующий гиперплазию неоинтимы в результате имплантации стента. При этом резкое нарастание VEGF-A в сочетании с острой воспалительной реакцией ассоциировано с высоким риском гиперплазии неоинтимы и развитием рестеноза. Данная группа пациентов должна быть отнесена к группе риска по развитию рестеноза, в связи с чем требует усиленного наблюдения в динамике с ранним применением стресс-теста или контрольной КАГ.

Ограничения исследования. Малая выборка пациентов, в т.ч. тех, кто был стентирован ранее и имел РВС в анамнезе. Помимо этого, повторная коронарография проводилась пациентам избирательно, с учетом наличия низкого либо высокого послеоперационного уровня VEGF-A.

Заключение

Поиск ранних предикторов рестеноза имплантированного стента не теряет актуальности. В настоящем исследовании описана корреляция высокого уровня VEGF-A через сутки после стентирования с развитием ангиографического РВС в отдаленном периоде, что дает возможность выделять пациентов высокого риска, своевременно осуществлять в этой группе динамическое наблюдение и особенно тщательно влиять на модифицируемые факторы риска рестеноза такие как: воспаление с назначением высоких доз статинов, дисфункцию эндотелия с назначением препаратов-ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в максимально переносимых дозировках, тромбогенность и др. В перспективе целесообразен поиск путей медикаментозной или иной профилактики развития рестеноза у пациентов из группы риска.

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

Литература/References

1. Hochlov KA, Kozlov KL, Lebedenko EO, et al. Arterial restenosis: past, present and future. *Cardiology: news, opinions, learning.* 2023;11(1(32)):34-41. (In Russ.) Хохлов К.А., Козлов К.Л., Лебеденко Е.О. и др. Артериальный рестеноз: прошлое, настоящее, будущее. *Кардиология: новости, мнения, обучение.* 2023;11(1(32)):34-41. doi:10.33029/2309-1908-2023-11-1-34-41.
2. Fomin VN, Rudenko BA, Arablinskiy AV, et al. Optical coherent tomography use to compare the causes of angina recurrence after different types of stents implantation over a two-year period. *Endovascular surgery.* 2020;7(3):252-64. (In Russ.) Фомин В.Н., Руденко Б.А., Араблинский А.В. и др. Использование оптической когерентной томографии для сравнительного анализа причин рецидива стенокардии после имплантации различных типов стентов в течение двухлетнего периода наблюдения. *Эндоваскулярная хирургия.* 2020;7(3):252-64. doi:10.24183/2409-4080-2020-7-3-252-264.
3. Paramasivam G, Devasia T, Ubaid S, et al. In-stent restenosis of drug-eluting stents: clinical presentation and outcomes in a real-world scenario. *Egypt Heart J.* 2019;71:28-34. doi:10.1186/s43044-019-0025-z.
4. Shlofmitz E, Iantorno M, Waksman R. Restenosis of Drug-Eluting Stents: A New Classification System Based on Disease Mechanism to Guide Treatment and State-of-the-Art Review. *Circ Cardiovasc Interv.* 2019;12(8):7-23. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007023.
5. Shumakov DV, Shehyan GG, Zybin DI, et al. In stent restenosis: clinic, hemodynamic manifestations, mechanisms of development and possibilities of correction. *Cardiological bulletin.* 2021;16(1):20-7. (In Russ.) Шумаков Д.В., Шехян Г.Г., Зыбин Д.И. и др. Рестеноз стента: клиника, гемодинамические проявления, механизмы развития и возможности коррекции. *Кардиологический вестник.* 2021;16(1):20-7. doi:10.17116/Cardiobulletin20211601120.

6. Marx SO, Totary-Jain H, Marks AR. Vascular smooth muscle cell proliferation in restenosis. *Circ Cardiovasc Interv.* 2011;1;4(1):104-11. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.110.957332.
7. Isner JM, Walsh K, Schainfeld R, et al. A clinical protocol: arterial gene therapy for restenosis. *Hum Gene Ther.* 1996;7(8):989-1011. doi:10.1089/hum.1996.7.8-989.
8. Kastora SL, Eley J, Gannon M, et al. What Went Wrong with VEGF-A in Peripheral Arterial Disease? A Systematic Review and Biological Insights on Future Therapeutics. *J Vasc Res.* 2022;59(6):381-93. doi:10.1159/000527079.
9. Xie H, Yang I, Han Y, et al. Inhibition of intimal hyperplasia via local delivery of vascular endothelial growth factor cDNA nanoparticles in a rabbit model of restenosis induced by abdominal aorta balloon injury. *Exp Ther Med.* 2015;10:55-61. doi:10.3892/etm.2015.2438.
10. Ylä-Herttuala S, Bridges C, Katz MG. Angiogenic gene therapy in cardiovascular diseases: dream or vision? *Eur Heart J.* 2017;38(18):1365-71. doi:10.1093/eurheartj/ehw547.
11. Khurana R, Zhuang Z, Bhardwaj S, et al. Angiogenesis-dependent and independent phases of intimal hyperplasia. *Circulation.* 2004;19;110(16):2436-43. doi:10.1161/01.CIR.0000145138.25577.F1.
12. Zain MA, Jamil RT, Siddiqui WJ. Neointimal Hyperplasia. *StatPearls Publ.* 2022;11:29-38.
13. Huang C, Zhang W, Zhu Y. Drug-eluting stent specifically designed to target vascular smooth muscle cell phenotypic modulation attenuated restenosis through the YAP pathway. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2019;317(3):541-51. doi:10.1152/ajpheart.00089.2019.
14. Rohman MS, Waranugraha Y, Masbuchin AN, et al. Coronary In-Stent Restenosis Predictors following Drug-Eluting Stent Implantation: A Meta-Analysis Study. *J Vasc Dis.* 2023;2:266-81. doi:10.3390/jvd2030020.
15. Barkalov MN, Atanesyan RV, Ageev FT, et al. Evaluation of clinical and economic effectiveness of endovascular treatment in patients with long-term coronary artery damage using 40-60 mm stents length. *Cardiological bulletin.* 2021;16(2):28-35. (In Russ.) Баркалов М. Н., Атанесян Р. В., Агеев Ф. Т. и др. Оценка клинико-экономической эффективности эндоваскулярного лечения больных с протяженным поражением коронарных артерий с использованием стентов длиной 40-60 мм. *Кардиологический вестник.* 2021;16(2):28-35. doi:10.17116/Cardiobulletin20211602128.
16. Clare J, Ganly J, Bursill CA, et al. The Mechanisms of Restenosis and Relevance to Next Generation Stent Design. *Biomolecules.* 2022;12:430. doi:10.3390/biom12030430.
17. Rashdan NA, Lovern PC. Coregulation of VEGF-A And PLGF in Vascular Endothelial and Smooth Muscle Cells. *Research Square.* 2022;2:13-7. doi:10.21203/rs.3.rs-1655501/v1.
18. Jaipersad A, Lip G, Silverman S, et al. The Role of Monocytes in Angiogenesis and Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(1):1-11. doi:10.1016/j.jacc.2013.09.019.

Frequency of dyspnea related to intake of ticagrelor or clopidogrel in patients with chronic coronary syndrome undergoing coronary intervention

Dunya Habeeb Shnain¹, Ghassan Mohammed Mahmood², Sara Omar Ahmed³

¹Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, University of Kufa, Kufa, Iraq; ²Baghdad Heart Center/Medical City, Baghdad, Iraq; ³Ashur University, Faculty of Pharmacy, Baghdad, Iraq

In patients with chronic coronary syndrome, ticagrelor decreases cardiovascular events more efficiently than clopidogrel. In several studies investigating novel P2Y₁₂ inhibitors dyspnea has been detected. A rise of adenosine blood levels is supposed to be one of cases of dyspnea induced by ticagrelor. Dyspnea is a prevalent and complex symptom. It is associated with deterioration of the quality of life and hospital readmission.

Aim. To determine the frequency of dyspnea related with ticagrelor or clopidogrel intake in patients with stable coronary artery disease undergoing coronary intervention. Also, to determine which patients could continue ticagrelor intake and which patients couldn't, and show the causes of ticagrelor discontinuation.

Material and methods. Between October 2023 and January 2024, an observational prospective comparative case-control study was conducted at Baghdad Heart Center in Baghdad Teaching Hospital in Medical City. In this study, individuals with stable coronary artery disease who just had therapeutic catheterization and dual antiplatelet therapy were included. The patients from group 1 received aspirin and ticagrelor, while those from group 2 received aspirin and clopidogrel.

Results. A total of 120 patients were included. With the ticagrelor intake, the severity of dyspnea was classified as mild 64.2% (77 [120]) and moderate 19.1% (23 [120]). About 16.7% (20 [120]) had no dyspnea at all. The difference between patients who continued ticagrelor intake (16%) and those who stopped using it (84%) was significant. With clopidogrel intake no dyspnea was recorded.

Conclusions. According to our findings, the risk or occurrence of dyspnea is only evident in patients who received ticagrelor. When compared to irreversible P2Y₁₂ inhibitors like clopidogrel, the reversible P2Y₁₂ antagonist ticagrelor has a higher incidence of dyspnea in increasing order.

Keywords: dyspnea, ticagrelor, clopidogrel, chronic coronary syndrome, coronary intervention.

Relationships and Activities: none.

Received: 04/03-2024

Revision Received: 26/04-2024

Accepted: 29/04-2024



For citation: Dunya Habeeb Shnain, Ghassan Mohammed Mahmood, Sara Omar Ahmed. Frequency of dyspnea related to intake of ticagrelor or clopidogrel in patients with chronic coronary syndrome undergoing coronary intervention. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024; 23(5):3970. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3970. EDN IXWYJ

Частота одышки, связанной с приемом тикагрелора или клопидогреля, у пациентов с хроническим коронарным синдромом, перенесших коронарное вмешательство

Dunya Habeeb Shnain¹, Ghassan Mohammed Mahmood², Sara Omar Ahmed³

¹Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, University of Kufa, Куфа, Ирак; ²Baghdad Heart Center/Medical City, Багдад, Ирак;

³Ashur University, Faculty of Pharmacy, Багдад, Ирак

У пациентов с хроническим коронарным синдромом тикагрелор снижает частоту сердечно-сосудистых событий более эффективно, чем клопидогрел. Ряд исследований продемонстрировал появление одышки у пациентов, получающих новые блокаторы P2Y₁₂-рецепторов. Предполагается, что при приеме тикагрелора это связано с повышением уровня аденозина в крови. Важно отметить, что одышка является распространенным и многогранным симптомом, ухудшающим качество жизни пациента и повышающим риск повторных госпитализаций.

Цель. Определить частоту развития одышки, связанной с приемом тикагрелора или клопидогреля, у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших коронарное вмешательство. Также определить когорты пациентов, которым необходимо продолжать или прекращать прием тикагрелора, и показать причины отмены тикагрелора.

Материал и методы. В период с октября 2023г по январь 2024г в Багдадском кардиологическом центре было проведено наблюдательное проспективное сравнительное исследование "случай-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: za4389452@gmail.com; dunyahabeeb67@gmail.com

[Dunya Habeeb Shnain — PhD, Clinical Pharmacy, ORCID: 0009-0006-6090-1662, Ghassan Mohammed Mahmood — PhD, ORCID: 0009-0001-6772-763X, Sara Omar Ahmed* — PhD, Clinical Pharmacy, ORCID: 0009-0000-9277-3470].

контроль". В него были включены лица со стабильной ИБС, которым была проведена коронарная ангиопластика с последующим назначением двойной антиагрегантной терапии. Больные 1-й группы получали аспирин и тикагрелор, 2-й группы — аспирин и клопидогрел.

Результаты. Всего было включено 120 пациентов. При приеме тикагрелора в 64,2% (77 [120]) и 19,1% (23 [120]) выявлялась легкая и умеренная одышка, соответственно. Около 16,7% (20 [120]) не имели одышки. Разница между пациентами, продолжавшими прием тикагрелора (16%), и теми, кто прекратил его прием (84%), была значительной. При приеме клопидогрела появление одышки не была зафиксировано.

Заключение. По нашим данным, возникновение одышки доказано только у пациентов, получавших тикагрелор. По сравнению с необратимыми ингибиторами P2Y₁₂, такими как клопидогрел, обратимый антагонист P2Y₁₂ тикагрелор имеет более высокую частоту возникновения одышки.

Ключевые слова: одышка, тикагрелор, клопидогрел, хронический коронарный синдром, коронарное вмешательство.

Отношения и деятельность: нет.

Dunya Habeeb Shnain — ORCID: 0009-0006-6090-1662, Ghassan Mohammed Mahmood — ORCID: 0009-0001-6772-763X, Sara Omar Ahmed* — ORCID: 0009-0000-9277-3470.

*Автор, ответственный за переписку: za4389452@gmail.com; duniyahabeeb67@gmail.com

Поступила 04/03-2024

Рецензия получена 26/04-2024

Принята к публикации 29/04-2024

Для цитирования: Dunya Habeeb Shnain, Ghassan Mohammed Mahmood, Sara Omar Ahmed. Частота одышки, связанной с приемом тикагрелора или клопидогрела, у пациентов с хроническим коронарным синдромом, перенесших коронарное вмешательство. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(5):3970. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3970. EDN IXWYJ

ACC — American College of Cardiology, ACS — acute coronary syndrome, AHA — American Heart Association, CAD — coronary artery disease, MI — myocardial infarction, P2Y₁₂ — chemoreceptor for adenosine diphosphate (antiplatelet inhibitor), PCI — percutaneous coronary intervention, SCAI — Society for Cardiovascular Angiography & Interventions.

Key messages

What is already known about the subject?

- Ischemic heart disease is associated with an inadequate blood supply to the myocardium due to closure of the arteries by atherosclerotic plaques.
- The mechanism of adenosine diphosphate P2Y₁₂ receptor antagonists by their receptor binding activity that activates the G-protein inhibitor secondary messenger system, mediates the completion and amplification of the aggregatory responses.

What might this study add?

- Dyspnea is evident in patients who received ticagrelor.
- Clopidogrel (irreversible P2Y₁₂ inhibitor) is superior to the ticagrelor (reversible P2Y₁₂ antagonist).
- In Iraqi patients, the cost is the major issue that led to ticagrelor discontinuation.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- В основе ишемической болезни сердца лежит недостаточное кровоснабжение миокарда вследствие атеросклеротического поражения артерий.
- Механизм действия антагонистов P2Y₁₂ рецепторов связан с активацией системы ингибирования G-белка вторичными мессенджерами.

Что добавляют результаты исследования?

- Одышка наблюдается у пациентов, получающих тикагрелор.
- Клопидогрел (необратимый ингибитор P2Y₁₂) превосходит тикагрелор (обратимый антагонист P2Y₁₂).
- У иракских пациентов финансовая составляющая является основной проблемой, которая приводит к отмене приема тикагрелора.

Introduction

Ischemic heart disease, also referred to as coronary heart disease (CAD), is the term associated with an inadequate supply of blood to the myocardium due to obstruction of the coronary arteries, usually due to atherosclerosis. Patients may have chronic (stable) or acute (unstable) disease. Most of the patients with chronic coronary syndrome, also referred to a stable ischemic heart disease, based on a classic history of angina pectoris and the presence of either risk factors or already known atherosclerotic cardiovascular disease [1]. The prevalence of stable CAD increases with age in both sexes. Women aged 45–64 years have a prevalence of

5–7%, whilst men in the same age range have a prevalence of 4–7%. This increases to a prevalence of 10–12% in women aged 65–84 years and 12–14% in similarly aged men [2].

An adequate supply of oxygen to the myocardium requires a satisfactory level of oxygen-carrying capacity of the blood (determined by the inspired level of oxygen, pulmonary function, and haemoglobin concentration and function) and an adequate level of coronary blood flow. By reducing the lumen of the coronary arteries, atherosclerotic plaques limit appropriate increases in perfusion when the demand for flow is augmented, as occurs during exertion or excitement. When the

luminal reduction is severe, myocardial perfusion in the basal state is reduced. Coronary blood flow also can be limited by spasm, blood clots, and, rarely, coronary embolism as well as by ostial thinning due to aortitis. Myocardial ischemia also can occur if myocardial oxygen demands are markedly increased and particularly when coronary blood flow may be limited, as occurs in severe left ventricular hypertrophy due to aortic stenosis¹.

Evaluation for CAD usually begins with a functional study such as stress testing with electrocardiography, imaging or pharmacologic stress testing with imaging. The choice of test may be influenced by the patient's resting electrocardiogram, the patient's physical ability to perform exercise, local clinician expertise, and available technologies [3]. In patients with chronic coronary syndrome, there are two primary indications to identify patients likely to benefit from coronary angiography followed by revascularization. First, angina significantly interferes with a patient's lifestyle despite maximal tolerable medical therapy. Second, patients with clinical characteristics and results of noninvasive testing that indicate a high likelihood of severe CAD (eg, imaging or strongly positive treadmill test suggesting a large amount of viable myocardium at risk) [4, 5].

Revascularization is performed in appropriate patients in whom angiography reveals anatomy for which revascularization has a proven benefit or in whom medical therapy has failed. Patients with anatomy for which revascularization has a proven survival benefit such as significant left main CAD (>50% luminal narrowing) or multivessel CAD with a reduction of left ventricular ejection fraction and a large area of potentially ischemic myocardium [4, 5].

Patients with chronic stable CAD who were treated with therapeutic catheterization (percutaneous coronary intervention (PCI) with bare metal stent) should receive dual antiplatelet therapy (aspirin and P2Y₁₂ receptor antagonists) for 3 months and after that should remain on one of them indefinitely [6]. Adenosine diphosphate P2Y₁₂ receptor antagonists are used by their activity of binding of the P2Y₁₂ receptor by its agonist, adenosine diphosphate, activate the G-protein inhibitor secondary messenger system through a complex series of events, mediate the completion and amplification of the aggregatory response [7]. According to the 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization, the Initial oral dose of clopidogrel is 600 mg once, administered ≥2 hours before PCI, ideally ≥24 hours before PCI; followed by 75 mg once daily [8]. The main indications of ticagrelor are acute coronary syndrome (ACS) (to reduce the risk of

cardiovascular death, myocardial infarction (MI), and stroke in patients with the ACS or a history of MI). It also reduces the risk of stent thrombosis in patients who have been stented for treatment of ACS [9, 10].

This study aimed to determine the dyspnea frequency with ticagrelor or clopidogrel in patients with stable CAD undergoing coronary intervention and to determine in which cases patients could continue ticagrelor intake and in which couldn't.

Material and methods

Study design. An observational comparative case control study is accomplished at Baghdad Heart Center in Baghdad Teaching Hospital in Medical City/Baghdad between October 2023 and January 2024.

Patients. In this study, we observed the patients with stable CAD undergoing therapeutic catheterization and receiving dual antiplatelet (Group I: (120 patients received aspirin and ticagrelor) and Group II (120 cases received aspirin and clopidogrel)). Aspirin 300 mg as loading dose followed by 100 mg daily as maintenance dose. Ticagrelor 180 mg as loading dose followed by then 90 mg twice daily as maintenance dose. Clopidogrel 600 mg as loading dose (8 tablets of 75 mg-each tablet) followed by 75 mg daily as maintenance dose.

Inclusion and exclusion criteria. Patients were eligible if they were ≥18 years old and had clinical evidence of CAD and were expected to have catheterization.

Exclusion criteria by determining the patients with the ACS, with chronic obstructive pulmonary diseases and asthma. Also, cardiac ejection fraction is less than 35% of patients, need for oral anticoagulation therapy, concomitant therapy with strong cytochrome-450 3A4 (inhibitor or inducer), were excluded.

Ethical consideration. Approved by the Ethical Committee at Iraqi Board for Medical Specializations, Baghdad/Iraq.

Statistical analysis. Quantitative data were expressed as the mean and standard deviation, whereas qualitative data described as frequency and percentage using the statistical software for social sciences (SPSS) version 24 (BMI, US-NY). The non-dependent t-test and chi-square was used. p-value ≤0.05 was selected as the significant criterium.

Results

Patient characteristics are shown in table 1. No dyspnea was recorded in group-II while 100 (41.7%) cases from group-I suffered from dyspnea.

About 64.2% of patients showed mild intensity of dyspnea. However, 19.2% of cases presented with moderate dyspnea and no case presented with severe dyspnea with a high significant difference (p=0.002).

Distribution of cases according to ticagrelor continuation showed that 20 cases (16.7%) were continued therapy while 100 (83.3%) of patients stopped ticagrelor. Although, 74 (74%) of patients whom stopped therapy due to cost of the drug.

Discussion

For the first time in Iraq, the current study showed the degree of dyspnea with ticagrelor intake compared

¹ Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, et al. In: Jameson J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. (eds). Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e. McGraw-Hill Education; 2018. Accessed April 18, 2024. <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2129§ionid=191734545>.

Table 1

Patient's characteristics				
Character		Group I (TICAGRELOR) n (%)/mean±SD	Group II (CLOPIDOGREL) n (%)/mean±SD	p
Age (years)		60.2±7.3	61.7±6.4	0.105
Gender	Male	74 (61.7)	71 (59.2)	0.79
	Female	46 (38.3)	49 (40.8)	
Weight (Kg)		80.6±6.4	79.2±5.7	0.094
Height (cm)		151.4±12.7	152.8±11.6	0.08
Hypertension	Yes	22 (18.3)	29 (24.2)	0.066
	No	98 (81.7)	91 (75.8)	
Diabetes	Yes	16 (13.3)	27 (22.5)	0.07
	No	104 (86.7)	93 (77.5)	
Smoker	Yes	16 (13.3)	27 (22.5)	0.059
	No	104 (86.7)	93 (77.5)	

Note: SD — standard deviation.

with clopidogrel in patients undergone PCI. In this comprehensive study, we found that individuals taking reversible P2Y₁₂ inhibitors ticagrelor have a higher risk of dyspnea than those on irreversible medicines like clopidogrel who are not complaining of dyspnea.

Dyspnea is a common side effect of ticagrelor and can lead to drug discontinuation in roughly 1 in every 20 treated patients. Studies have suggested that ticagrelor inhibits the sodium-independent equilibrate nucleoside transporter-1, which may increase adenosine plasma levels and explain drug-related dyspnea [11].

Dyspnea was graded as mild (awareness of sign or symptom but easily tolerated), moderate (discomfort sufficient to cause interference with normal activities), or severe (incapacitating, with an inability to perform normal activities).

In the current study minor part of the patients had no dyspnea at all, two-thirds of all patients who experience dyspnea had mild symptoms, and the remaining one third experienced moderate dyspnea. No severe dyspnea was recorded. All recorded dyspnea cases were transient and occurred in the first week of therapy and did not limit exercise capacity. Twenty patients continued ticagrelor intake, they could afford the cost of treatment with no significant dyspnea occurred, it considered small population in compared to patients who discontinued ticagrelor. Patients received clopidogrel (120 patients) did not complain of dyspnea and continue with their medication.

These results are comparable to that found in study in which dyspnea is commonly associated with ticagrelor therapy, often arising during the first week of treatment, and is usually mild or moderate in severity and often transient despite continued treatment [12].

Also, Zhang N, et al. [13] found a higher risk of dyspnea in patients treated with ticagrelor as compared with clopidogrel.

In our study most of the patients discontinued ticagrelor either because of cost of the treatment or

dyspnea, minor part of patients omitted their ticagrelor intake due to dyspnea intolerance while the high cost was the major cause of discontinuation. There is relatively high cost of ticagrelor in comparison with available generic clopidogrel due to the lack the health insurance programs in Iraq. However, in developed countries ticagrelor discontinuation occur for different causes, but the most significant is dyspnea, mild or moderate, that was showed in PREDATOR (PREvalence of Dyspnea in patients treated with TicagrelOR) study. Study assesses the prevalence and treatment of ticagrelor-induced dyspnea in CAD. A disclosure of such information could provide medical practitioners with more effective tools preventing from consequences of therapy discontinuation due to mild adverse events [14].

Patient counseling by the researcher was done frequently about efficacy of ticagrelor and expected degrees of dyspnea that may occur this also observed by Bonaca MP, et al. in which when the treatment was initiated in stable patients with prior myocardial infarction, the rate of treatment discontinuation was significantly higher for patients who received ticagrelor than for patients who received placebo, particularly early after initiation. This early discontinuation of treatment was primarily driven by non serious adverse events, including mild to moderate dyspnea, illustrating the practical importance of such events. Moreover, for patients receiving the drug, there was a substantial benefit to ticagrelor. Data underscore the need for patient counseling when initiating treatment with ticagrelor, to optimize shared decision making and, when appropriate, maximize adherence and improve clinical efficacy [15].

Majority of group 1 patients experienced dyspnea while no dyspnea cases were reported in group 2 which is comparable to results that showed Storey RF, et al. (2010). The percentage of dyspnea occurrence in ticagrelor were higher than that occurred with clopidogrel [16].

A proposed cause of dyspnea induced by ticagrelor is an increase in adenosine blood levels. Caffeine is an adenosine antagonist, it can potentially improve drug tolerability regarding dyspnea. Van Giezen JJJ, et al. admits that initially adenosine may cause dyspnea by acting on the A1 vagal C fibers. Ticagrelor inhibits the absorption of adenosine in cells more than in platelets, and equilibrative nucleoside transporter 1 inhibited cellular adenosine uptake without directly acting on adenosine receptors [17].

References

1. Ford TJ, Corcoran D, Berry C. Stable coronary syndromes: pathophysiology, diagnostic advances and therapeutic need. *Heart*. 2018;104(4):284-92. doi:10.1136/heartjnl-2017-311446.
2. Ferrari R, Camici PG, Crea F, et al. A'diamond'approach to personalized treatment of angina. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(2):120-32. doi:10.1038/nrcardio.2017.131.
3. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2012;126(25):e354-e471. doi:10.1161/CIR.0b013e318277d6a0.
4. Angiolillo DJ, Rollini F, Storey RF, et al. International expert consensus on switching platelet P2Y₁₂ receptor-inhibiting therapies. *Circulation*. 2017;136(20):1955-75. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031164.
5. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *NEJM*. 2020;382(15):1395-407. doi:10.1056/NEJMoa1915922.
6. Price MJ. Bedside evaluation of thienopyridine antiplatelet therapy. *Circulation*. 2009;119(19):2625-32. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.696732.
7. Capodanno D, Ferreiro J, Angiolillo D. Antiplatelet therapy: new pharmacological agents and changing paradigms. *J Thromb Haemost*. 2013;11:316-29. doi:10.1111/jth.12219.
8. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, et al. Writing Committee Members; 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(2):e21-e129. doi:10.1016/j.jacc.2021.09.006. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(15):1547.
9. Anderson SD, Shah NK, Yim J, et al. Efficacy and safety of ticagrelor: a reversible P2Y₁₂ receptor antagonist. *Ann Pharmacother*. 2010;44(3):524-37. doi:10.1345/aph.1M548.
10. Steg PG, Bhatt DL, Simon T, et al. Ticagrelor in patients with stable coronary disease and diabetes. *NEJM*. 2019;381(14):1309-20. doi:10.1056/NEJMoa1908077.
11. Armstrong D, Summers C, Ewart L, et al. Characterization of the adenosine pharmacology of ticagrelor reveals therapeutically relevant inhibition of equilibrative nucleoside transporter 1. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2014;19(2):209-19. doi:10.1177/1074248413511693.
12. Storey RF, Becker RC, Harrington RA, et al. Characterization of dyspnoea in PLATO study patients treated with ticagrelor or clopidogrel and its association with clinical outcomes. *Eur Heart J*. 2011;32(23):2945-53. doi:10.1093/eurheartj/ehr231.
13. Zhang N, Xu W, Li O, et al. The risk of dyspnea in patients treated with third-generation P2Y₁₂ inhibitors compared with clopidogrel: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20(1):1-8. doi:10.1186/s12872-020-01419-y.
14. Kołodziejczak M, Navarese EP, Kubica J. Rationale and design of PREvalence of Dyspnea in patients treated with Ticagrelor (PREDATOR) program. *Med Res J*. 2018;3(4):215-20. doi:10.5603/MRJ.a2018.0037.
15. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al.; PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;372(19):1791-800. doi:10.1056/NEJMoa1500857.
16. Storey RF, Bliden KP, Patil SB, et al. Incidence of dyspnea and assessment of cardiac and pulmonary function in patients with stable coronary artery disease receiving ticagrelor, clopidogrel, or placebo in the ONSET/OFFSET study. *JACC*. 2010;56(3):185-93. doi:10.1016/j.jacc.2010.01.062.
17. Van Giezen J, Sidaway J, Graves P, et al. Ticagrelor inhibits adenosine uptake in vitro and enhances adenosine-mediated hyperemia responses in a canine model. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2012;17(2):164-72. doi:10.1177/1074248411410883.

Conclusion

According to our findings, the occurrence of dyspnea is evident only in patients who received ticagrelor. When compared to irreversible P2Y₁₂ inhibitors like clopidogrel, the reversible P2Y₁₂ antagonist ticagrelor has a higher incidence of dyspnea. All dyspnea recorded cases were mild to moderate and did not affect the quality of life. In respect to Iraqi patients included in the study, the cost was the major issue that led to drug discontinuation.

Relationships and Activities: none.

Длительная антикоагулянтная терапия в аспекте вторичной профилактики рецидива тромбоза легочной артерии

Шмидт Е. А.¹, Пенская Т. Ю.¹, Груздева О. В.¹, Бернс С. А.², Каретникова В. Н.¹, Барбараш О. Л.¹

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

Цель. Определить различия в лабораторных показателях системы гемостаза с помощью рутинных и интегральных методов контроля у пациентов в зависимости от наличия или отсутствия приема антикоагулянтной терапии >12 мес. после тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) с высоким риском рецидива.

Материал и методы. В исследование включены 72 пациента, которые, согласно показаниям, получали пролонгированную терапию антикоагулянтами более 12 мес. т.к. имели высокий риск рецидива тромбоза легочной артерии. В периоде наблюдения (15-20 мес. от первого эпизода ТЭЛА) проведено исследование коагуляционных свойств плазмы крови с помощью общепринятой коагулограммы и определением количества D-димера, а также теста генерации тромбина и метода динамической тромбофотометрии (тромбодинамики). Пациенты, приверженные к пролонгированному приему антикоагулянтов, составили 1 группу исследования. На период сбора материалов 8 пациентов самостоятельно прекратили прием антикоагулянтов, несмотря на высокий риск рецидива ТЭЛА (2 группа исследования).

Результаты. По показателям коагулограммы и уровню D-димера значимых различий между изучаемыми группами пациентов не было. В группе больных, продолжающих прием антикоагулянтов, отмечено увеличение значений параметров задержки роста фибринового сгустка в сравнении с пациентами 2 группы по результатам тромбофотометрии ($p=0,046$) и теста генерации тромбина в обедненной тромбоцитами плазме в сравнении с референсными значениями ($p=0,001$).

Заключение. Антикоагулянтная терапия в продленном режиме эффективно профилактирует развитие рецидива венозной тром-

боземболии. У пациентов после первично перенесенной ТЭЛА, отказавшихся от приема антикоагулянтов, укорачиваются значения параметра задержки роста фибринового сгустка, что указывает на повышенный риск рецидива венозной тромбоземболии. Наиболее стабильные показатели плазменного гемостаза наблюдаются у пациентов, принимающих прямые оральные антикоагулянты.

Ключевые слова: тромбоземболия легочной артерии, пролонгированная антикоагулянтная профилактика повторной венозной тромбоземболии, прямые оральные антикоагулянты, варфарин, тест генерации тромбина, тромбофотометрия.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 27/11-2023

Рецензия получена 22/01-2024

Принята к публикации 13/03-2024



Для цитирования: Шмидт Е. А., Пенская Т. Ю., Груздева О. В., Бернс С. А., Каретникова В. Н., Барбараш О. Л. Длительная антикоагулянтная терапия в аспекте вторичной профилактики рецидива тромбоза легочной артерии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(5):3869. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3869. EDN NONVEU

Long-term anticoagulant therapy in the aspect of secondary prevention of recurrent pulmonary embolism

Shmidt E. A.¹, Penskaya T. Yu.¹, Gruzdeva O. V.¹, Berns S. A.², Karetnikova V. N.¹, Barbarash O. L.¹

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

Aim. To determine differences in laboratory coagulation parameters using routine and integral monitoring methods in patients depending on anticoagulant therapy >12 months after pulmonary embolism (PE) with a high recurrence risk.

Material and methods. The study included 72 patients who, according to indications, received long-term anticoagulant therapy >12 months due to a high risk of recurrent thromboembolism. During the follow-up period (15-20 months from the first pulmonary embolism episode),

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: e.a.shmidt@mail.ru

[Шмидт Е. А. — д.м.н., в.н.с. лаборатории патологии кровообращения отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0003-3215-2140, Пенская Т. Ю. — м.н.с. лаборатории исследований гемостаза, ORCID: 0000-0001-6548-0226, Груздева О. В. — д.м.н., зав. лабораторией исследований гемостаза, ORCID: 0000-0002-7780-829X, Бернс С. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и общей врачебной практики, руководитель отдела изучения патогенетических аспектов старения, ORCID: 0000-0003-1005-1895, Каретникова В. Н. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией патологии кровообращения, ORCID: 0000-0002-9801-9839, Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4642-3610].

the plasma coagulation parameters were studied using a conventional panel and D-dimer assessment, as well as a thrombin generation test and thrombodynamics. Patients adherent to prolonged anticoagulation were included in group 1. During the collection period, 8 patients independently stopped taking anticoagulants, despite the high risk of recurrent pulmonary embolism (group 2).

Results. There were no significant differences in coagulation parameters and D-dimer levels between the studied groups of patients. In the group of patients continuing to take anticoagulants, there was an increase in clot growth delay parameters in comparison with patients of group 2 according to the thrombodynamics results ($p=0,046$) and the thrombin generation test in platelet-poor plasma in comparison with reference values ($p=0,001$).

Conclusion. Long-term anticoagulant therapy effectively prevents recurrent venous thromboembolism. In patients after primary pulmonary embolism who refuse anticoagulation, the clot growth delay values are shortened, which indicates an increased risk of recurrent venous thromboembolism. The most stable plasma coagulation parameters are observed in patients taking direct oral anticoagulants.

Keywords: pulmonary embolism, long-term anticoagulant prevention of recurrent venous thromboembolism, direct oral anticoagulants, warfarin, thrombin generation test, thrombodynamics.

Relationships and Activities: none.

Shmidt E. A.* ORCID: 0000-0003-3215-2140, Penskaya T. Yu. ORCID: 0000-0001-6548-0226, Gruzdeva O. V. ORCID: 0000-0002-7780-829X, Berns S. A. ORCID: 0000-0003-1005-1895, Karetnikova V. N. ORCID: 0000-0002-9801-9839, Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610.

*Corresponding author:
e.a.shmidt@mail.ru

Received: 27/11-2023

Revision Received: 22/01-2024

Accepted: 13/03-2024

For citation: Shmidt E. A., Penskaya T. Yu., Gruzdeva O. V., Berns S. A., Karetnikova V. N., Barbarash O. L. Long-term anticoagulant therapy in the aspect of secondary prevention of recurrent pulmonary embolism. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(5):3869. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3869. EDN NONVEU

АК — антикоагулянты, АКТ — антикоагулянтная терапия, ВТЭ — венозная тромбоземболия, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоземболия легочной артерии.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Рецидив венозной тромбоземболии развивается у 10% пациентов с высоким риском в течение первого года после первичного эпизода и достигает 30% к этапу 5-летнего наблюдения.
- Наиболее эффективным методом профилактики рецидива венозной тромбоземболии является пролонгированная антикоагулянтная терапия.

Что добавляют результаты исследования?

- Снизить риск кровотечения на фоне пролонгированной антикоагулянтной терапии возможно путем контроля состояния гемостаза с помощью интегральных методов, таких как тест генерации тромбина и динамическая тромбофотометрия (пространственная тромбодинамика).
- На фоне приема прямых оральных антикоагулянтов наблюдалась эффективная задержка роста фибринового сгустка, при этом показатель эндогенного тромбинового потенциала не достигал критично низкого уровня, по сравнению с приемом варфарина.

Key messages

What is already known about the subject?

- Recurrent venous thromboembolism occurs in 10% of high-risk patients within the first year after the initial episode and reaches 30% by 5-year follow-up.
- The most effective prevention method of recurrent venous thromboembolism is long-term anticoagulant therapy.

What might this study add?

- Reduction of the bleeding risk during long-term anticoagulant therapy is possible by coagulation monitoring using integral methods, such as the thrombin generation test and thrombodynamics.
- Direct oral anticoagulation therapy led to an effective clot growth delay, while the endogenous thrombin potential did not reach a critically low level compared with warfarin therapy.

Введение

Пациенты с перенесенной тромбоземболией легочной артерии (ТЭЛА) подвержены риску рецидива. Частота рецидива в течение первого года наблюдения составляет 11%, при этом фатально заканчивается почти половина всех случаев [1], а у 20-30% больных с венозной тромбоземболией (ВТЭ) в анамнезе рецидив возникает в течение 5-и лет [1]. Риск рецидива при неспровоцированном эпизоде

ТЭЛА больше в 2-3 раза по сравнению с эпизодом ВТЭ, который мог быть спровоцирован транзиторными факторами риска, такими как заместительная гормональная терапия и прием пероральных контрацептивов, хирургические вмешательства, иммобилизация, течение беременности и первые 6 мес. после родов, злокачественные новообразования [2].

Пациентам с модифицируемыми факторами возникновения ТЭЛА (травматическая или опера-

Таблица 1

Клиническая характеристика общей группы пациентов с ТЭЛА

Клинический критерий	Пациенты с ТЭЛА, n=72
Средний возраст, годы	58 (42; 73)
Мужчины/женщины, n (%)	33/40 (45,2/54,7)
Артериальная гипертензия, n (%)	62 (86,1)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	13 (18,0)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	28 (38,8)
Онкопатология в анамнезе, n (%)	6 (8,3)
Иммобилизация в течение 12 мес. до эпизода, n (%)	6 (8,3)
Хирургическое вмешательство, n (%)	4 (5,5)
Травма в течение 3 мес. до эпизода, n (%)	5 (6,9)
Неспровоцированная ТЭЛА, n (%)	9 (12,5)
ТЭЛА/ТГВ в анамнезе (до момента включения в данное исследование), n (%)	44 (62,5)
Тромболитическая терапия госпитально, n (%)	18 (25,0)
Апиксабан, n (%)	13 (18,0)
Ривароксабан, n (%)	33 (45,8)
Дабигатран, n (%)	9 (12,5)
Варфарин, n (%)	9 (12,5)
Отказ от приема АК, n (%)	8 (11,1)

Примечания: АК — антикоагулянты, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

ционная иммобилизация) установлены сроки получения антикоагулянтной терапии (АКТ) на период до 3 мес. Пациенты, имеющие в анамнезе первичный неспровоцированный эпизод ВТЭ, относятся к группе высокого риска рецидива и должны принимать АКТ неопределенно долгий срок, поводом для отмены терапии может стать только увеличение риска геморрагического осложнения [3].

Высокие показатели заболеваемости и смертности обуславливают важность задачи прогнозирования и профилактики рецидива ТЭЛА. Продолжение антикоагуляции после первичного эпизода ТЭЛА снижает риск частоты рецидива ВТЭ, гемодинамического шока и летальных исходов, но, в то же время, решение о продленной АКТ должно быть тщательно продумано в сравнении с увеличением риска серьезных побочных эффектов в виде развития кровотечений, связанных с приемом антикоагулянтов (АК) [4-6]. Неопределенность в отношении соотношения польза/риск при продлении сроков АКТ диктует необходимость проведения дальнейших исследований у пациентов с ТЭЛА [7]. Самой весомой причиной развития рецидива ТЭЛА является отмена антикоагулянтных препаратов ранее 6 мес. у лиц с высоким риском рецидива заболевания. Продленная АКТ показана ряду пациентов при наличии высокого риска рецидива ТЭЛА, однако не следует забывать о риске кровотечений при стойком ингибировании факторов свертывания крови. Изучение безопасности продленной АКТ становится приоритетной задачей в современных условиях вторичной профилактики рецидивирующего течения ТЭЛА. Внедрение в практику интегральных методов оценки плазменного и тромбоцитарного гемостаза позволя-

ет осуществлять адекватный контроль приема антикоагулянтных препаратов [8].

Цель — определить различия в лабораторных показателях системы гемостаза с помощью рутинных и интегральных методов контроля у пациентов в зависимости от наличия или отсутствия приема АКТ >12 мес. после ТЭЛА с высоким риском рецидива.

Материал и методы

В исследование включены 72 пациента, которые, согласно показаниям, получали пролонгированную терапию антикоагулянтами (АК) >12 мес., т.к. имели высокий риск рецидива тромбоэмболических осложнений. Исследование одобрено локальным этическим комитетом. Перед включением в исследование все пациенты подписали информированное согласие на участие. Все пациенты обследованы в период от 15 до 20 мес. после включения в данное исследование и начала приема АКТ после выписки из стационара, где проходили лечение по поводу ТЭЛА. На момент проведения исследования 8 пациентов прекратили прием АК, несмотря на высокий риск рецидива ТЭЛА. Эти больные составили 2 группу исследования. Пациенты, продолжающие принимать АКТ, составили 1 группу (n=64).

Клиническая характеристика всей выборки пациентов с ТЭЛА представлена в таблице 1.

Следует отметить, что 62,5% пациентов, включенных в исследование, в прошлом имели эпизод ТЭЛА и/или тромбоз глубоких вен (ТГВ), а 12,5% пациентов не имели явных причин к развитию ТЭЛА и были отнесены к категории лиц с неспровоцированной ТЭЛА (таблица 1). Все пациенты изучаемой выборки имели средний или высокий риск рецидива ВТЭ, поэтому для них избрана тактика ведения с использованием АКТ не <12 мес. Данный параметр являлся основным критерием включения в исследование.

Для изучения параметров гемостаза на фоне приема АКТ были использованы лабораторные подходы с определением показателей тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза. Материалом исследования являлась венозная кровь, взятая из кубитальной вены с помощью изолированной вакуэт-системы в утренние часы до приема пищи и лекарственных препаратов. Последний прием ривароксабана был 24 ч назад, аписабана и дабигатрана — 12 ч назад и варфарина >15 ч назад. Проведено исследование коагуляционных свойств плазмы крови с помощью рутинной коагулограммы с определением общепринятых показателей и уровня D-димера на универсальном автоматическом анализаторе CEVERON-ALPHA (Technoclonе, Vienna, Австрия).

С помощью теста генерации тромбина оценивали количественные и динамические характеристики образования тромбина в стандартной и обедненной тромбоцитами плазме крови. Оценивали следующие параметры: Lag time (tLag, мин) — время инициации процесса свертывания крови, характеризует начало образования тромбина, достаточного для образования первых нитей фибрина; Peak thrombin (Peak, нмоль/л) — максимальное количество тромбина, образующееся в процессе его генерации в образце плазмы; Time to peak (tPeak, мин) — время, за которое в образце образуется максимальное количество тромбина; ETP — (endogenous thrombin potential, эндогенный тромбиновый потенциал), измеряется площадью под кривой генерации тромбина (AUC, нмоль); скорость образования тромбина (V, нмоль/мин) рассчитывается как отношение Peak к разнице tPeak и tLag. Последние параметры отражают конечный и наиболее функционально значимый результат — снижение генерации тромбина и последующего фибринообразования под действием антикоагулянтов [9].

Помимо этого, для контроля состояния плазменного гемостаза использовался метод динамической тромбофотометрии (воссоздание пространственного процесса образования сгустка от стенки сосуда вглубь плазмы). С этой целью применялась диагностическая лабораторная система "Регистратор тромбодинамики Т-2" компании ГемаКор (Россия). Для анализа доступны следующие параметры пространственно-временной динамики роста фибринового сгустка: задержка роста сгустка (Tlag), скорость роста сгустка (V), начальная скорость (Vi) и стационарная скорость роста сгустка (Vst), а также размер сгустка через 30 мин (CS). Определяют также плотность сгустка (D) и время появления спонтанных сгустков (Tsp) [10].

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ MedCalcVersion 16.2.1 (MedCalc Software Ltd, Бельгия). Нормальность распределения определяли по критерию Колмогорова-Смирнова. Использовались непараметрические методы статистического анализа. Качественные показатели представлены в виде частот и процентов, количественные показатели — в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25; Q75). Сравнение в пяти группах проводилось методом ANOVA по критерию Краскела-Уолиса, попарное сравнение в двух группах проводилось с помощью критерия Манна-Уитни для количественных данных. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия между группами при значениях $p < 0,05$.

Результаты

Из 72 пациентов, включенных в исследование и находящихся под наблюдением, 8 человек самостоятельно прекратили прием АКТ через 12 мес. после ТЭЛА. Все пациенты на момент исследования не имели неблагоприятных сердечно-сосудистых событий или рецидива ВТЭ. В таблице 2 приведены результаты сравнения параметров коагулограммы, результатов пространственной тромбодинамики и теста генерации тромбина в группах пациентов, принимающих АКТ и прекративших прием после года наблюдения (таблица 2).

По показателям коагулограммы и уровню D-димера статистически значимых различий между изучаемыми группами пациентов выявлено не было.

В группе больных, продолжающих прием АКТ, отмечено увеличение параметров задержки роста фибринового сгустка по результатам тромбодинамики (1,2 [1,0; 1,3] vs 0,90 [0,9; 0,9] мин; $p=0,046$) в сравнении с показателем у прекративших прием. Различий между изучаемыми группами по показателю tLag по результатам теста генерации тромбина в обедненной тромбоцитами плазме выявлено не было, однако показатель был значимо выше по сравнению с референсными значениями (6,2 [4,2; 8,5] vs 2,8 [2,0; 3,4] мин; $p=0,001$).

При анализе результатов, полученных в группах пациентов, принимающих различные виды АК, установлено, что прием варфарина значимо задерживает рост фибринового сгустка, о чем свидетельствуют увеличение времени задержки роста и снижение скорости образования фибринового сгустка, согласно результатам пространственной тромбодинамики (рисунок 1).

Тест генерации тромбина продемонстрировал также наиболее значимое увеличение времени задержки роста и уменьшение скорости образования фибринового сгустка на фоне приема варфарина (рисунок 2). Следует отметить, что показатель ETP на фоне приема варфарина достигал критично низкого уровня, что могло повлечь значимое кровотечение. На фоне приема 3-х видов прямых оральных АК (ПОАК) наблюдались стабильные показатели процесса коагуляции в сочетании с эффективным снижением количества тромбина в сыворотке крови.

Обсуждение

Известно, что пациенты, продолжавшие принимать АК >12 мес. после перенесенного эпизода ТЭЛА, имеют значимое снижение риска рецидива. Полученные нами данные свидетельствуют о важности персонализированной оценки каждого конкретного случая ТЭЛА с более тщательным определением длительности антикоагуляции. Общеизвестные данные указывают на то, что частота рецидивов ТЭЛА является наиболее высокой в течение 1-го года наблюдения и снижается в последующие годы,

Сравнительный анализ параметров коагулограммы, пространственной тромбодинамики и ТГТ в группах пациентов с ТЭЛА с пролонгированной АКТ и без нее

Параметр	Пациенты без АКТ, n=8	Пациенты с АКТ, n=64	p
АЧТВ, с	28,0 (27,5; 35,5)	31,2 (28,9; 34,5)	0,333
ПТИ, %	92,150 (80,5; 102,0)	90,6 (81,3; 100,0)	0,821
МНО	1,06 (0,98; 1,15)	1,06 (1,0; 1,13)	0,832
Фибриноген, г/л	3,1 (2,5; 3,8)	3,3 (2,7; 4,0)	0,666
Тромбиновое время, с	15,1 (14,5; 17,6)	15,5 (14,5; 18,9)	0,894
Антитромбин III, %	87,4 (80,3; 96,8)	93,0 (83,5; 104,4)	0,534
Протеин С, %	127,5 (102,0; 141,0)	106,0 (97,0; 131,0)	0,404
РФМК, мг %	4,2 (3,5; 5,0)	4,0 (3,5; 7,0)	0,777
D-димер, нг/л	117,0 (89,9; 198,0)	85,5 (65,0; 100,5)	0,133
ТГТ			
tLag без Тц, мин	5,15 (3,95; 11,6)	6,2 (4,2; 8,5)	0,627
tPeak без Тц, мин	14,7 (11,2; 20,9)	15,95 (10,3; 22,3)	0,802
Peak без Тц, нмоль/л	76,5 (55,7; 119,6)	80,1 (44,0; 133,5)	0,911
AUC без Тц, нмоль	1770,7 (1295,8; 2214,4)	1784,1 (1229,5; 2321,9)	0,955
VI без Тц, нмоль/мин	8,1 (5,7; 19,6)	8,8 (2,6; 22,0)	0,883
tLag Тц +, мин	3,9 (3,0; 6,7)	5,05 (3,1; 7,5)	0,601
tPeak Тц +, мин	10,15 (8,8; 12,3)	13,6 (8,6; 19,0)	0,352
Peak Тц +, нмоль/л	170,9 (137,0; 199,6)	145,1 (91,7; 213,9)	0,460
AUC Тц +, нмоль	2432,8 (2063,6; 2813,4)	2613,1 (2081,7; 2969,5)	0,820
VI Тц +, нмоль/мин	30,1 (25,0; 33,7)	17,1 (6,6; 42,2)	0,338
Тромбодинамика			
V (скорость), мкм/мин	29,1 (28,8; 29,4)	28,1 (27,2; 33,1)	0,511
Plag (задержка роста), мин	0,90 (0,9; 0,9)	1,2 (1,0; 1,3)	0,046
Vi (начальная скорость), мкм/мин	52,5 (50,4; 55,5)	54,5 (50,0; 59,3)	0,561
Vst (стационарная скорость), мкм/мин	29,1 (28,8; 29,4)	28,0 (27,2; 32,9)	0,673
CS (размер сгустка через 30 мин), мкм	1135,0 (1127,0; 1169,0)	1144,5 (1061,0; 1261,0)	0,848
D (плотность сгустка), усл. ед.	19133 (17746; 20528)	22178 (19730; 23365)	0,196
Tsp (время появления спонтанных сгустков), мин	отсутствует	отсутствует	

Примечание: АКТ — антикоагулянтная терапия, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, МНО — международное нормализованное отношение, ПТИ протромбиновый индекс, РФМК — растворимые фибриномономерные комплексы, ТГТ — тест генерации тромбина, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, Тц — тромбоциты, tLag — время инициации процесса свертывания крови, Peak — максимальное количество тромбина, образующееся в процессе его генерации в образце плазмы, tPeak — время, за которое в образце образуется максимальное количество тромбина, ЕТР — эндогенный тромбиновый потенциал (endogenous thrombin potential), V — скорость образования тромбина.

рецидивирующие эпизоды ТЭЛА и рецидивы ТГВ нижних конечностей сопряжены с повышенным риском смерти [11-13]. В рамках австрийского исследования рецидивирующей ВТЭ был оценен долгосрочный риск ее рецидива в однородной когорте из 839 пациентов с первым эпизодом симптоматического неспровоцированного ТГВ нижних конечностей или ТЭЛА; было выявлено, что долгосрочный риск рецидива ВТЭ достаточно высок [14]. В рандомизированных клинических исследованиях RESONATE (Twice-daily Oral Direct Thrombin Inhibitor Dabigatran Etxilate in the Long Term Prevention of Recurrent Symptomatic Venous Thrombo Embolism), RE-MEDY (Secondary Prevention of Venous Thrombo Embolism), [15] больные ТЭЛА составляли приблизительно 1/3 обследуемых, у остальных 2/3 пациентов имел место ТГВ без клинических признаков

ТЭЛА. Пациентов включали в исследования только после завершения основного курса АКТ, длительность которой составила от 3 до 12 мес. [15]. В исследовании EINSTEIN CHOICE (Reduced-dosed Rivaroxaban in the Long-term Prevention of Recurrent Symptomatic VTE (Venous Thromboembolism) с ТЭЛА сравнили продленную терапию ривароксабаном (10 или 20 мг 1 раз/сут.) и аспирином 100 мг/сут., оценивалась эффективность и безопасность проводимого лечения в течение 6-12 мес. Обе дозы ривароксабана значительно превосходили аспирин по эффективности и снижали риск рецидива ТЭЛА на 66 и 74%, соответственно. Однако в работе [16] сделан вывод, что длительность приема АК не влияет на частоту рецидивов ВТЭ, но риск летальных исходов при наличии рецидивирующего течения в >6 раз у больных после ТЭЛА. В иссле-

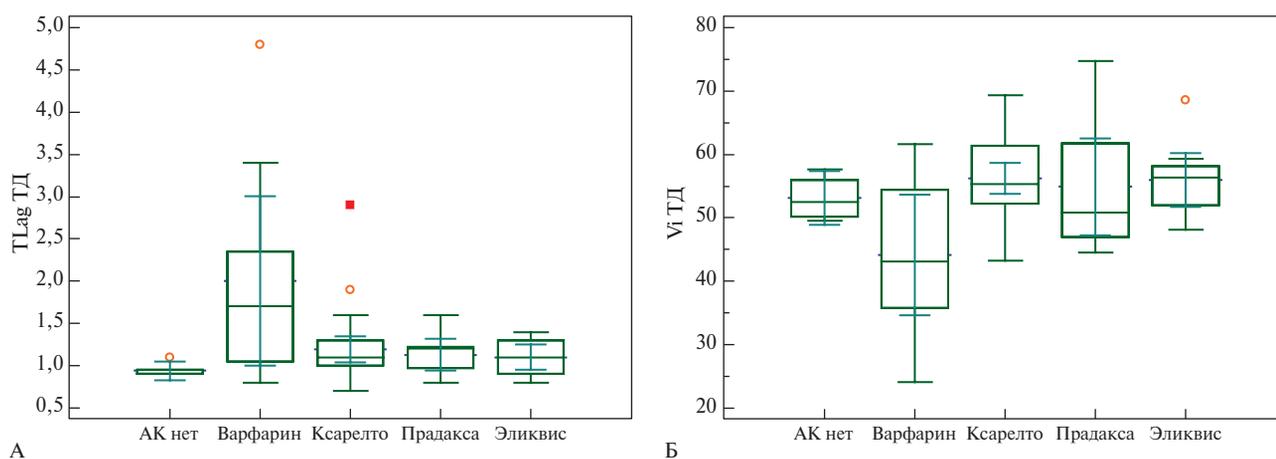


Рис. 1 Показатели тромбодинамики в группах пациентов с различными видами АК: А — показатель Tlag (задержка роста тромба), мин ($p=0,048$), Б — Vi (начальная скорость образования сгустка), мкм/мин ($p=0,039$).

Примечание: АК — антикоагулянт, ТД — тромбодинамика.

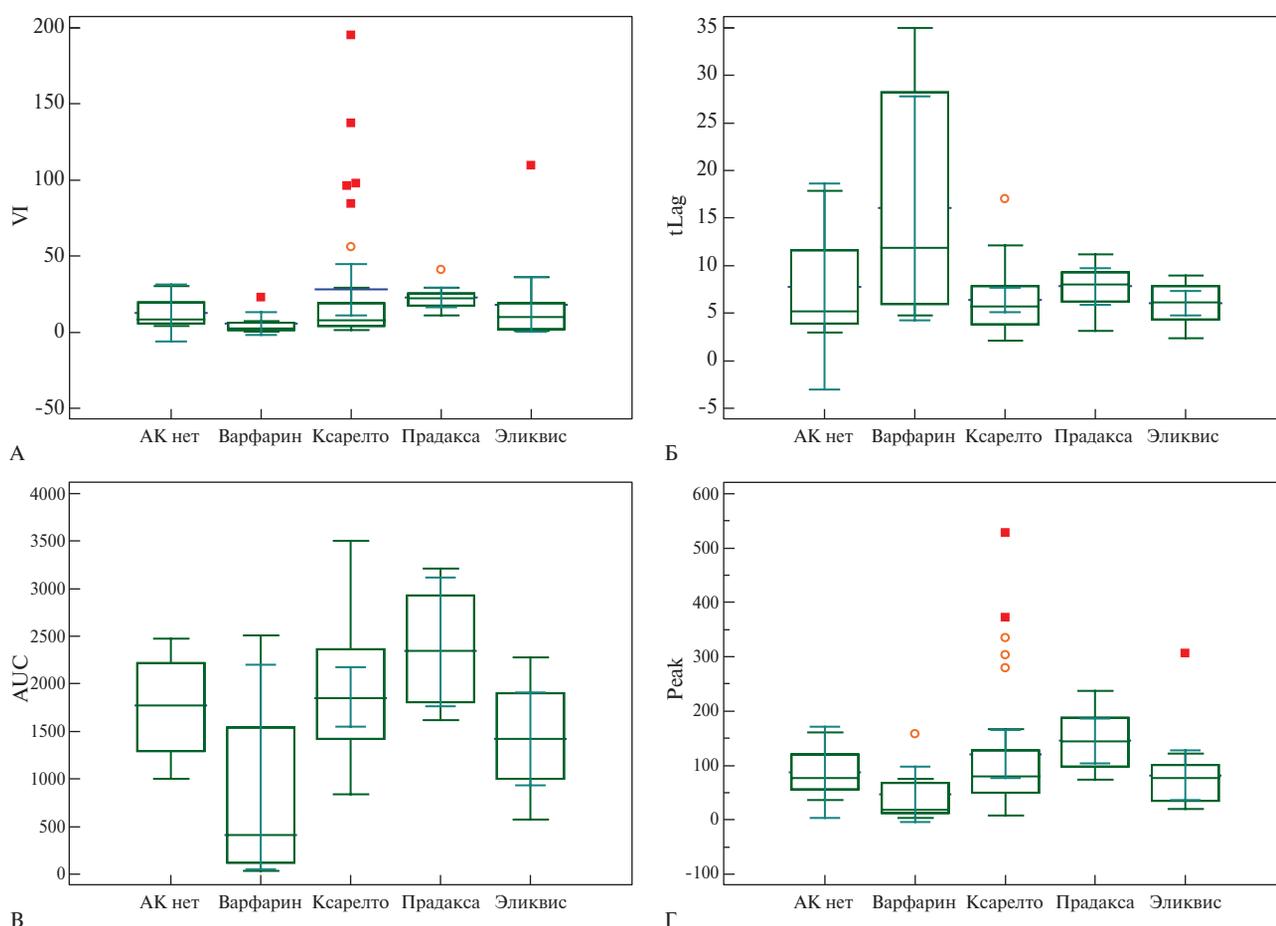


Рис. 2 Показатели ТГТ в группах пациентов с различными видами АК: А — скорость образования тромбина (V, нмоль/мин) ($p=0,022$), Б — Lag time (tLag, мин) — время инициации процесса свертывания крови ($p=0,03$); В — AUC, нмоль — ЕТР (эндогенный тромбиновый потенциал) ($p=0,002$); Г — Peak thrombin (Peak, нмоль/л) — максимальное количество тромбина, образующееся в процессе его генерации в образце плазмы ($p=0,013$).

Примечание: АК — антикоагулянт, ТГТ — тест генерации тромбина.

довании PADIS-DVT (Six months versus two years of oral anticoagulation after a first episode of unprovoked deep-vein thrombosis) 2019г по изучению эффективности продленной до 18 мес. терапии варфарином

по сравнению с 6-мес. периодом лечения было установлено, что продленная АКТ после первого неспровоцированного ТГВ нижних конечностей уменьшила совокупность эпизодов рецидивов [17].

Bjørgi E, et al. (2020) в своем исследовании определили, что D-димер, измеренный при первично поставленном диагнозе ВТЭ, может быть потенциальным биомаркером для выявления пациентов с низким риском рецидива, у которых краткосрочная АКТ может быть достаточной [13]. В нашем исследовании не смогли получить достоверных различий, касаемых уровня D-димера и показателей коагулограммы у лиц с продленным режимом АКТ и тех, кто отказался от приема через год после ТЭЛА.

Современные рекомендации и литературные данные диктуют персонифицированный подход к определению длительности антикоагуляции в каждом конкретном случае, и метод пространственной тромбодинамики показал свою эффективность в отношении контроля безопасности длительной АКТ у пациентов с ТЭЛА [18]. Данный метод продемонстрировал состояние гипокоагуляции у ряда пациентов при длительном приеме варфарина при целевых цифрах международного нормализованного отношения (МНО), в то время как пациенты, принимающие ПОАК, имели показатели нормокоагуляции, что демонстрирует высокую степень безопасности данной группы препаратов в качестве вторичной профилактики ТЭЛА. Agrawal V, et al. (2019) пишут о том, что уровень риска рецидивирующей тромбоэмболии должен определять продолжительность антикоагуляции. У пациентов с неспровоцированными событиями ВТЭ сохраняется высокий риск рецидива, который значительно снижается при длительной антикоагуляции антагонистом витамина К или прямым пероральным АК [19, 20]. В то же время, несмотря на явную необходимость в продлении антикоагуляции во многих клинических случаях, у АКТ всегда присутствуют риски развития осложнений в виде кровотечений. В настоящее время имеются ограниченные научные данные по оценке риска кровотечений на АКТ за пределами острой фазы у пациентов с ТЭЛА.

По данным литературы в большинстве исследований продленная АКТ снижала риск рецидива ВТЭ у пациентов с ТЭЛА и ТГВ нижних конечностей без увеличения частоты крупных кровотечений при учете наличия сопутствующей патологии пациентов [21]. Следует отметить, что терапевты в меньшей степени, чем кардиологи, осведомлены о показаниях к назначению АКТ и не всегда верно оценивают степень риска рецидива ТЭЛА. Переоценка риска кровотечений чаще отмечена среди терапевтов, чем среди кардиологов (44,9 vs 17,1%) [22]. Более трети терапевтов (36,6%) готовы рекомендовать пациентам редуцированную дозу перорального АК без достаточных для этого оснований. Опасение кровотечений оказывает более сильное

влияние на решение назначить АК и выбор схемы терапии при фибрилляции предсердий, чем стремление эффективно предотвратить развитие тромбоемболий. Терапевты в большей степени, чем кардиологи, были склонны избегать применения АК при наличии показаний к АКТ или применять необоснованно редуцированные дозы препаратов этого класса. Принимая решение о применении АК, и терапевты, и кардиологи были склонны преувеличивать значимость признаков высокого риска кровотечений.

Представленное исследование имеет ряд ограничений, связанных с небольшой численностью выборки, ограниченным сроком наблюдения пациентов и однократным исследованием показателей гемостаза на этапе >12 мес. после эпизода ТЭЛА.

Заключение

Таким образом, удалось установить, что прием АКТ в продленном режиме эффективно предотвращает развитие рецидива ВТЭ, однако отказ от АКТ демонстрирует снижение показателя задержки роста фибринового сгустка, что в последующем способно провоцировать рецидив тромбообразования у пациентов с высоким риском рецидива ВТЭ в отсутствие приема АКТ. Наиболее стабильные показатели плазменного гемостаза наблюдаются у пациентов, принимающих ПОАК.

Результаты настоящего исследования дают основание заключить, что у пациентов с длительной АКТ мониторинг основных показателей гемостаза позволит повысить качество лечения и улучшить его безопасность, снизить риски развития побочных эффектов, а также осуществлять контроль и повышать приверженность пациентов к лечению. Корректность схемы лечения должна регулярно оцениваться в динамике для каждого пациента и при необходимости пересматриваться. Следует учитывать комплаентность пациентов к проводимому лечению, выявлению новых факторов риска. Наибольшее внимание следует уделять пациентам с сочетанием высокого риска развития ТЭЛА и кровотечения. Пациентов следует четко информировать о заболеваниях, в связи с которыми они получают АКТ, и возможных осложнениях проводимой терапии. Требуется коррекция схемы лечения у данной группы пациентов при планировании оперативного лечения и инвазивных методов обследования, оценка возможности применения других лекарственных препаратов на фоне АКТ.

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

Литература/References

1. Berns SA, Shmidt EA, Neeshpapa AG, et al. Unfavorable course of pulmonary embolism during a year of observation. Tromboz, gemostaz i reologija. 2020;(3):21-8. (In Russ.) Бернс С.А., Шмидт Е.А., Неешпапа А.Г. и др. Неблагоприятное течение тромбоза легочной артерии в течение года наблюдения. Тромбоз, гемостаз и реология. 2020;(3):21-8. doi:10.25555/THR.2020.3.0925.
2. Jen W-Y, Jeon YSJ, Kojodjojo P, et al. New Model for Risk Stratification of Patients With Acute Pulmonary Embolism. Clin App Thromb Hemost. 2018;24(9 Suppl):277S-84S. doi:10.1177/1076029618808922.
3. Ignatenko GA, Taradin GG, Vatutin NT, et al. Modern views on anti-coagulant and thrombolytic therapy of acute pulmonary embolism. Arhiv vnutrennej mediciny. 2019;9(5):348-66. (In Russ.) Игнатенко Г.А., Тарадин Г.Г., Ватулин Н.Т. и др. Современные взгляды на антикоагулянтную и тромболитическую терапию острой легочной эмболии. Архив внутренней медицины. 2019;9(5):348-66. doi:10.20514/2226-6704-2019-9-5-348-366.
4. Tritschler T, Kraaijpoel N, Le Gal G, et al. Venous thromboembolism: advances in diagnosis and treatment. JAMA. 2018;320(15):1583-94. doi:10.1001/jama.2018.14346.
5. Ahmad A, Sundquist K, Palméret K, et al. Risk prediction of recurrent venous thromboembolism: a multiple genetic risk model. J Thromb Thrombolys. 2019;47(2):216-26. doi:10.1007/s11239-018-1762-7.
6. Kim K, Yamashita Y, Morimoto T, et al. Risk factors for major bleeding during prolonged anticoagulation therapy in patients with venous thromboembolism: from the COMMAND VTE Registry. Thromb Haemost. 2019;119(9):1498-507. doi:10.1055/s-0039-1692425.
7. Bikdeli B, Krumholz HM, Hines HH. Minimizing recurrent venous thromboembolism. BMJ. 2019;366:l4686. doi:10.1136/bmj.l4686.
8. Shmidt EA, Berns SA, Penskaya TYu, et al. Coagulation status in patients with pulmonary embolism receiving long-term anticoagulant therapy. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(8):3093. (In Russ.) Шмидт Е.А., Бернс С.А., Пенская Т.Ю. и др. Коагуляционный статус у пациентов с тромбозом легочной артерии на продленном режиме антикоагулянтной терапии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(8):3093. doi:10.15829/1728-8800-2021-3093.
9. Gruzdeva OV, Fanaskova EV, Akbasheva OE, et al. The advantage of the thrombin generation test for assessing hemostasiological potential during coronary artery bypass grafting in patients with coronary heart disease. Clinical laboratory diagnostics. 2017;62(9):545-52. (In Russ.) Груздева О.В., Фанаскова Е.В., Акбашева О.Е. и др. Преимущество теста генерации тромбина для оценки гемостазиологического потенциала при проведении коронарного шунтирования у пациентов с ишемической болезнью сердца. Клиническая лабораторная диагностика. 2017;62(9):545-52. doi:10.18821/0869-2084-2017-62-9-545-552.
10. Balandina AN, Serebriyskiy II, Poletaev AV, et al. Thrombodynamics — a new global hemostasis assay for heparin monitoring in patients under the anticoagulant treatment. PLoS One. 2018;28;13(6):e0199900. doi:10.1371/journal.pone.0199900.
11. Tyurin VP, Pronin AG. New approaches to determining indications for thrombolytic and anticoagulant therapy in patients with pulmonary embolism. Medicinskij vestnik MVD. 2019;(2):41-6. (In Russ.) Тюрин В.П., Пронин А.Г. Новые подходы к определению показаний проведения тромболитической и антикоагулянтной терапии у больных с тромбозом легочных артерий. Медицинский вестник МВД. 2019;(2):41-6.
12. Yamashita Y, Yoshikawa Y, Morimoto T, et al. The association of recurrence and bleeding events with mortality after venous thromboembolism: From the COMMAND VTE Registry. Int J Cardiol. 2019;292:198-204. doi:10.1016/j.ijcard.2019.06.032.
13. Bjøri E, Johnsen HS, Hansen JB, et al. Hospitalization as a trigger for venous thromboembolism — Results from a population-based case-crossover study. Thromb Res. 2019;176:115-9. doi:10.1016/j.thromres.2019.02.024.
14. Kyrle PA, Kammer M, Eischer L, et al. The long-term recurrence risk of patients with unprovoked venous thromboembolism: an observational cohort study. J Thromb Haemost. 2016;14(12):2402-9. doi:10.1111/jth.13524.
15. Schulman S, Kearon C, Kakkar A, et al. for the RE-MEDY and the RE-SONATE Trials Investigators. Extended Use of Dabigatran, Warfarin, or Placebo in Venous Thromboembolism. N Engl J Med. 2013;21:709-18. doi:10.1056/NEJMoa1113697.
16. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, et al., for the EINSTEIN CHOICE Investigators. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. N Engl J Med. 2017;376:1211-22. doi:10.1056/NEJMoa1700518.
17. Couturaud F, Pernod G, Presles E, et al. Six months versus two years of oral anticoagulation after a first episode of unprovoked deep-vein thrombosis. The PADIS-DVT randomized clinical trial. Haematologica, 2019;104(7):1493-501. doi:10.3324/haematol.2018.210971.
18. Berns SA, Shmidt EA, Penskaya TYu, et al. Thrombodynamics as a tool for monitoring the effectiveness of anticoagulant therapy in patients with pulmonary embolism. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2020;9(4):12-20. (In Russ.) Бернс С.А., Шмидт Е.А., Пенская Т.Ю. и др. Метод пространственной тромбодинамики как инструмент контроля эффективности антикоагулянтной терапии у пациентов с тромбозом легочной артерии. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020;9(4):12-20. doi:10.17802/2306-1278-2020-9-4-12-20.
19. Agrawal V, Kim ESH. Risk of Recurrent Venous Thromboembolism After an Initial Episode: Risk Stratification and Implications for Long-term Treatment. Curr Cardiol Rep. 2019;21(4):24. doi:10.1007/s11886-019-1111-2.
20. Kearon C, Parpia S, Spencer FA, et al. Long-term risk of recurrence in patients with a first unprovoked venous thromboembolism managed according to d-dimer results; A cohort study. J Thromb Haemost. 2019;17(7):1144-52. doi:10.1111/jth.14458.
21. Raskob GE, Van Es N, Verhamme P, et al.; Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. N Engl J Med. 2018;378:615-24. doi:10.1056/NEJMoa1711948.
22. Perepech NB, Mikhailova IE, Tregubov AV. Doctors' Adherence to the Guidelines on the Oral Anticoagulants Usage. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2020;16(5):706-12. (In Russ.) Перепеч Н.Б., Михайлова И.Е., Трегубов А.В. Приверженность врачей рекомендациям по применению пероральных антикоагулянтов. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2020;16(5):706-12. doi:10.20996/1819-6446-2020-10-15.

Внутрисосудистое ультразвуковое исследование у детей с врожденными пороками сердца. Серия клинических случаев

Трошкинев Н. М., Кочергин Н. А., Ганюков И. В., Тарасов Р. С.

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

Внутрисосудистые методы визуализации — активно развивающееся направление, которое первоначально применялось при лечении коронарной патологии сердца. С помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ) врачи по рентгенэндоваскулярным методам диагностики и лечению имеют возможность объективнее, в отличие от рентгеноскопии, оценить анатомию сосудистого русла и морфологию поражения, а также оптимизировать результаты транскатетерных вмешательств. В последние годы внутрисосудистая визуализация получила распространение при обследовании детей с врожденными пороками сердца. Представлен обзор литературы по использованию ВСУЗИ при эндоваскулярной коррекции врожденных пороков сердца и приведены клинические случаи применения ВСУЗИ у детей с открытым артериальным протоком, стенозом нисходящей аорты после реконструкции перерыва дуги и стенозом легочной артерии.

Ключевые слова: внутрисосудистое ультразвуковое исследование, врожденные пороки сердца, рентгенэндоваскулярная коррек-

ция, открытый артериальный проток, коарктация аорты, стеноз легочной артерии.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 15/12-2023

Рецензия получена 06/02-2024

Принята к публикации 21/03-2024



Для цитирования: Трошкинев Н. М., Кочергин Н. А., Ганюков И. В., Тарасов Р. С. Внутрисосудистое ультразвуковое исследование у детей с врожденными пороками сердца. Серия клинических случаев. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(5):3897. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3897. EDN ZRANVZ

Intravascular ultrasound in children with congenital heart defects: a case series

Troshkinev N. M., Kochergin N. A., Ganyukov I. V., Tarasov R. S.

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

Intravascular imaging methods are an actively developing area that was originally used in the treatment of coronary artery disease. With the help of intravascular ultrasound (IVUS), there is an opportunity to more objectively, in contrast to fluoroscopy, evaluate the vascular anatomy and lesion morphology, as well as optimize transcatheter interventions. In recent years, intravascular imaging has become widespread in the evaluation of children with congenital heart defects. A review of the literature on IVUS in endovascular treatment of congenital heart defects is presented and cases of the IVUS use in children with patent ductus arteriosus, descending aortic stenosis after interrupted aortic arch repair and pulmonary stenosis are presented.

Keywords: intravascular ultrasound, congenital heart defects, X-ray endovascular surgery, patent ductus arteriosus, aortic coarctation, pulmonary stenosis.

Relationships and Activities: none.

Troshkinev N. M.* ORCID: 0000-0001-7627-7303, Kochergin N. A. ORCID: 0000-0002-1534-264X, Ganyukov I. V. ORCID: 0000-0001-7660-4730, Tarasov R. S. ORCID: 0000-0003-3882-709X.

*Corresponding author:
tnm.sibir@mail.ru

Received: 15/12-2023

Revision Received: 06/02-2024

Accepted: 21/03-2024

For citation: Troshkinev N. M., Kochergin N. A., Ganyukov I. V., Tarasov R. S. Intravascular ultrasound in children with congenital heart defects: a case series. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024; 23(5):3897. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3897. EDN ZRANVZ

ВПС — врожденный порок сердца, ВСУЗИ — внутрисосудистое ультразвуковое исследование, ЛА — легочная артерия, ЛЖ — левый желудочек, ОАП — открытый артериальный проток, ЭхоКГ — эхокардиография.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: tnm.sibir@mail.ru

[Трошкинев Н. М.* — к.м.н., н.с. лаборатории тканевой инженерии и внутрисосудистой визуализации, врач сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения № 2, ORCID: 0000-0001-7627-7303, Кочергин Н. А. — к.м.н., зав. лаборатории тканевой инженерии и внутрисосудистой визуализации, ORCID: 0000-0002-1534-264X, Ганюков И. В. — врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению отделения рентгенинтервенционных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-7660-4730, Тарасов Р. С. — д.м.н., доцент, зав. лабораторией рентгенэндоваскулярной и реконструктивной хирургии сердца и сосудов отдела хирургии сердца и сосудов, ORCID: 0000-0003-3882-709X].

Ключевые моменты

- Описана серия случаев применения внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ) при рентгенэндоваскулярной коррекции врожденных пороков сердца.
- Использование ВСУЗИ помогает в оценке морфологического строения стенки сосуда и определении площади просвета сосуда после ангиопластики.
- Применение ВСУЗИ в сочетании с ангиографией помогает более детально оценить анатомию открытого артериального протока и корректнее выбрать устройство для окклюзии.

Key messages

- A case series of intravascular ultrasound (IVUS) use in X-ray endovascular surgery of congenital heart defects is described.
- IVUS helps in assessing the vessel morphology and determining the vessel lumen area after angioplasty.
- IVUS in combination with angiography helps to evaluate in more detail the anatomy of the patent ductus arteriosus and to more correctly select a device for occlusion.

Введение

На сегодняшний день врожденные пороки сердца (ВПС) занимают ведущее место в структуре всех врожденных пороков развития у детей и остаются основной причиной младенческой смертности. По данным Белозерова Ю. М. и др., заболеваемость ВПС в России составляет от 4 до 10 случаев/1000 рожденных детей [1-3].

Наиболее распространенный метод исследования врожденной патологии сердца и магистральных артерий — это ультразвуковая диагностика. Одной из разновидностей ультразвуковой диагностики стало внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ), используемое для обследования пациентов с ВПС. Применение ВСУЗИ для оценки сосудов впервые применено Mallery J в 1987г. В 1988г Yock P, et al. [4] и Pandian N, et al. [5] применили одноэлементную ультразвуковую систему для оценки стенки сосуда и получили поперечное изображение стенки артерии.

ВСУЗИ используется для визуализации периферических и центральных артерий и вен и позволяет визуализировать структуру стенки и определить морфологию поражения, что помогает в выборе оптимальной тактики для последующего вмешательства. Ультразвуковые преобразователи позволяют получить томографическое изображение артерии на 360° с использованием частот от 10 до 40 МГц. Устройства с частотой 10-20 МГц используются для получения изображений внутрисердечных структур [6, 7].

Существует два типа катетеров для ВСУЗИ: 1) механическая система с вращающимся одиночным датчиком (совместима с направляющими катетерами ≥ 5 Fr); 2) твердотельная электронная система, состоящая из большого количества ультразвуковых датчиков, расположенных по окружности кончика катетера (совместима с направляющими катетерами ≥ 5 Fr) [6, 8]. Одним из ограничений ВСУЗИ является отсутствие автоматического определения границы эхогенных структур в стенке со-

суда, которое требует сегментации оператором. В настоящее время самые маленькие катетеры имеют размер 3,5 дюйма (наружный диаметр 1,16 мм), и визуализация проводится как в периферическом, так и в коронарном кровообращении [9, 10].

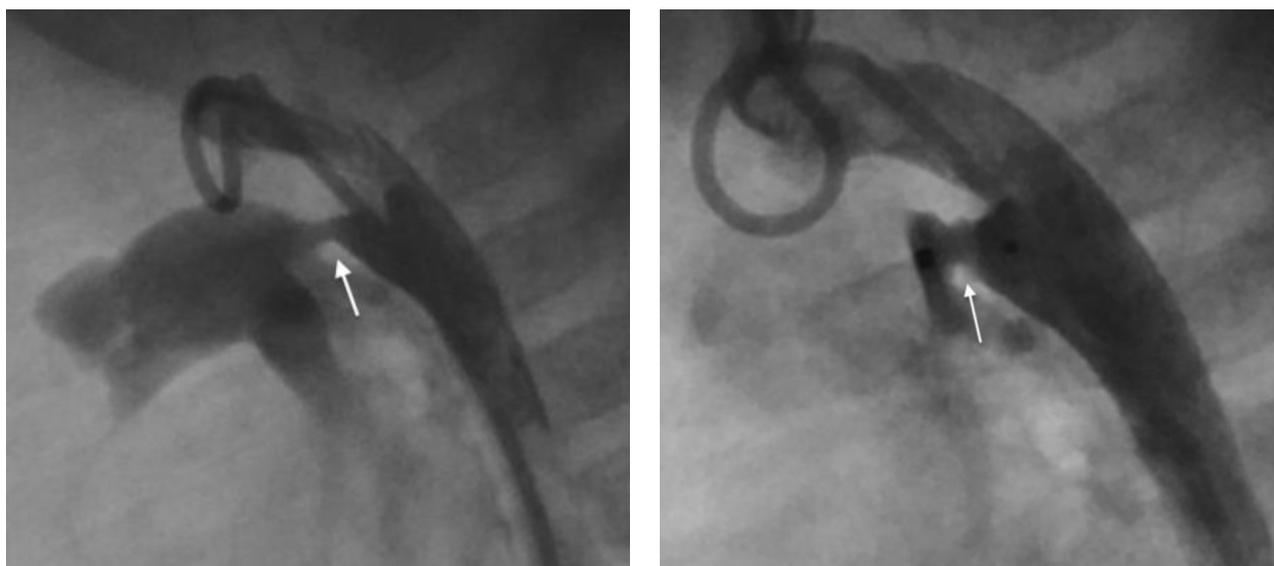
В последние годы внутрисосудистая визуализация стала применяться при вмешательствах у пациентов с некоронарогенной патологией сердечно-сосудистой системы. Использование ВСУЗИ при патологии сердца и сосудов у детей — крайне актуальное направление, количество научных сообщений пока невелико, но увеличивается с каждым годом. Основной ценностью этого метода можно считать возможность оценки строения стенки сосуда. Это дает информацию о причинах возникновения патологии, протяженности пораженного участка сосуда, что в совокупности невозможно получить при использовании других методик визуализации.

Цель настоящей статьи — описание трех клинических случаев использования ВСУЗИ у детей с открытым артериальным протоком (ОАП), стенозом участка дуги и нисходящей аорты после коррекции перерыва дуги аорты и первичным клапанным и надклапанным стенозом легочной артерии (ЛА). Все родители или законные представители пациентов дали письменное согласие на публикацию клинического случая.

Исследования выполнялись на аппарате POLARIS Multi-Modality Guidance System (Boston Scientific, США). Использовались датчики OptiCross HD 60 MHz. Все исследования проводились во время рентгенэндоваскулярных процедур, под контролем рентгеноскопии датчик проводился в зону интереса. Методом автоматических "протяжек" от дистального сегмента зоны интереса к проксимальному проводилось сканирование со скоростью 1 мм/сек, в результате которого были получены ультразвуковые томографические срезы целевых сосудов.

Клинический случай 1

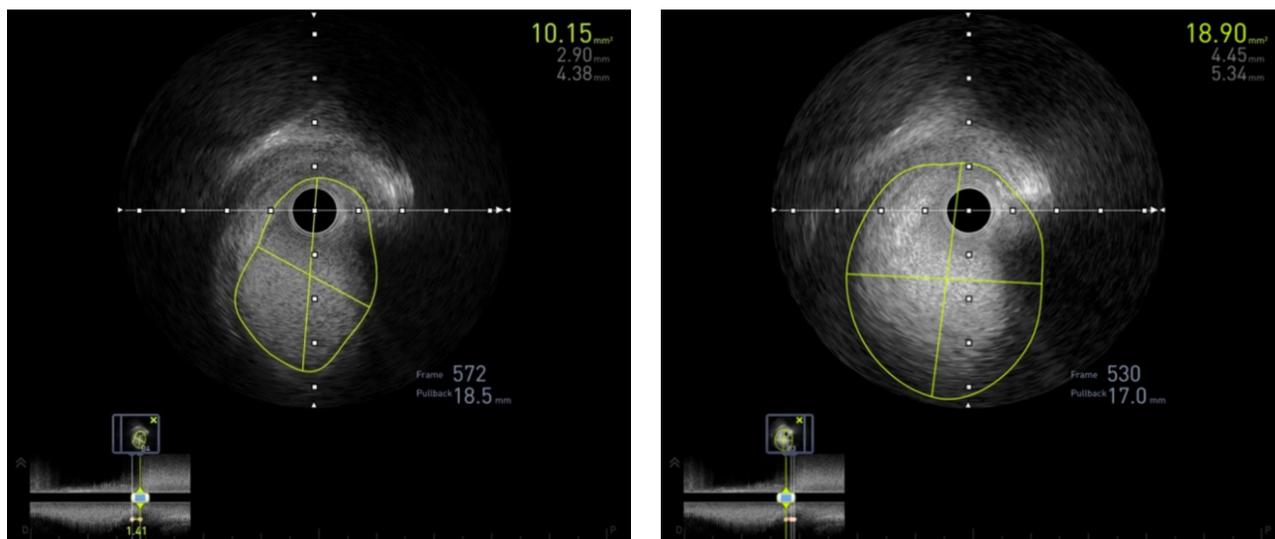
Пациентка Т., возраст 3 мес., рост 60 см, вес 5,5 кг, поступила в клинику с цианозом носогубно-



А

Б

Рис. 1 А — аортография катетером Pigtail с визуализацией ОАП (указан стрелкой), Б — имплантирован окклюдер в ОАП (указан стрелкой).
Примечание: ОАП — открытый артериальный проток.



А

Б

Рис. 2 А — диаметр и длина ОАП по данным ВСУЗИ, Б — размеры ампулы ОАП.
Примечание: ВСУЗИ — внутрисосудистое ультразвуковое исследование, ОАП — открытый артериальный проток.

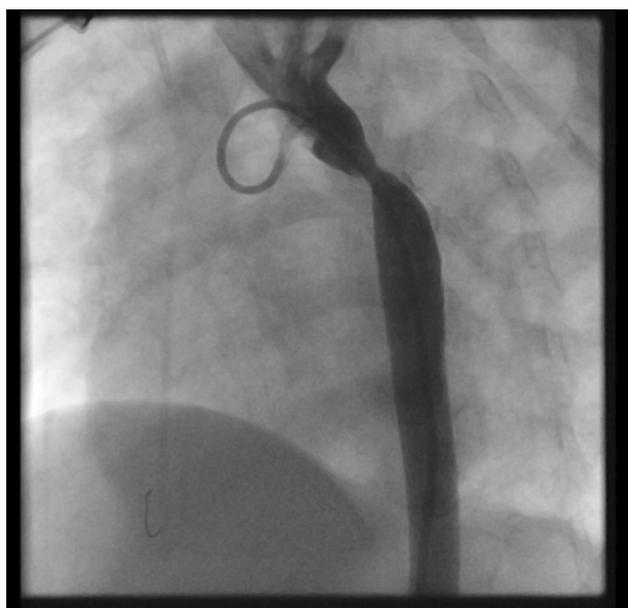
го треугольника в покое, повышенной потливостью при кормлении. При скрининговом обследовании после рождения выявлен ОАП размером 2 мм и открытое овальное окно диаметром 3 мм. В возрасте 1 мес. по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) отмечается увеличение размеров ОАП до 3,5 мм. Коллективно детским кардиологом, кардиохирургом и рентгенэндоваскулярным хирургом принято решение о рентгенэндоваскулярной окклюзии ОАП.

По данным ЭхоКГ: фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) была сохранной (77%), конечный диастолический размер составил 3 см, размеры левого предсердия в пределах нормы. В стволе ЛА определялся систолидиастолический поток, ОАП

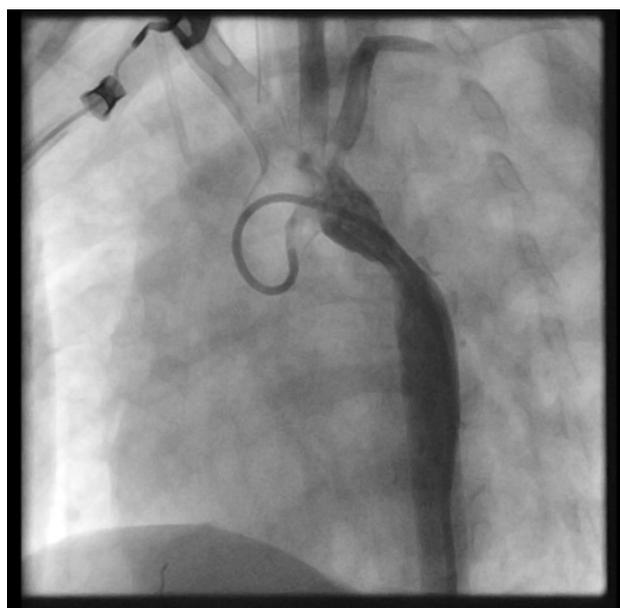
размером 5 мм, максимальный градиент составил 75 мм рт.ст. В центральной части межпредсердной перегородки визуализировалось открытое овальное окно 3 мм с коротким лево-правым сбросом.

В условиях рентгенологической операционной под внутривенной анестезией трансфеморальным артериальным доступом выполнена аортография катетером Pigtail с визуализацией ОАП (рисунок 1 А).

Выполнено ВСУЗИ для определения размера протока и дальнейшего выбора размера окклюдизирующего устройства. По результатам ВСУЗИ (рисунок 2) диаметр ОАП составил от 2,9 до 4,4 мм, длина протока — 1,5 мм, диаметр ампулы — от 4,4 до 5,3 мм.



А



Б

Рис. 3 Интраоперационная ангиография дуги и нисходящей аорты в области стеноза: А — до баллонной ангиопластики, Б — после баллонной ангиопластики.

Для окклюзии ОАП выбрано устройство Amplatzer Duct occluder II Additional Sizes с диаметром дисков 4 мм и длиной перешейка между дисками 2 мм. Через трансфеморальный венозный доступ выполнено позиционирование и имплантация окклюдера в ОАП. При контрольной аортографии положение окклюдера корректное, резидуальный сброс минимален (рисунок 1 Б). По данным послеоперационного ЭхоКГ определяется незначимый резидуальный сброс до 1 мм по краю имплантированного окклюдера.

Данный клинический пример показывает, что использование ВСУЗИ помогает оценить анатомию протока и корректно выбрать размер окклюзирующего устройства.

Клинический случай 2

Пациентка В. поступила в клинику на 8 сут. после рождения с диагнозом ВПС: гипоплазия дуги аорты, перерыв дуги аорты тип А, открытый артериальный проток, дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки.

При поступлении у ребенка наблюдались эпизоды беспокойства в течение дня, одышка и утомляемость при кормлении, далее мама ребенка стала отмечать ухудшение состояния ребенка в виде отказа от груди, затем появились нарушения сознания, эпизоды апноэ, появление цианоза кожных покровов, одышки в покое, вздутие живота. Общее состояние ребенка расценено как тяжелое за счет клиники дыхательной и сердечной недостаточности, кожные покровы серые, мраморные, двигательная активность и мышечный тонус значительно снижены. Артериальное давление на правой руке 103/76 мм рт.ст., на ноге — 86/46 мм рт.ст. При

обследовании в условиях стационара диагностирован перерыв дуги аорты тип А в сочетании с гипоплазией дуги аорты. Перимембранозный дефект межжелудочковой перегородки, вторичный дефект межпредсердной перегородки, ОАП, ФВ ЛЖ составила 58%. Начата инфузия вазопростана в дозировке 5 нг/кг/мин.

Через 21 день после рождения ребенку проведена радикальная коррекция порока в условиях искусственного кровообращения в объеме: реконструкции дуги и нисходящей аорты с использованием ксеноперикардиальной заплаты, пластики дефекта межжелудочковой перегородки, ушивании открытого овального окна.

Послеоперационный период протекал закономерно тяжело на фоне сердечной и дыхательной недостаточности. При наблюдении и обследовании у ребенка сохранялась клиника дыхательной недостаточности в виде одышки до 50 дыхательных движений/мин, десатурация без ингаляции кислорода до 80%, выраженная утомляемость и одышка при кормлении, отказ от самостоятельного кормления. По данным ЭхоКГ и рентгеноскопии были признаки пареза левого купола диафрагмы, в связи с чем было принято решение о проведении пликация левого купола диафрагмы. Послеоперационный период протекал без особенностей. При обследовании в динамике в условиях стационара нарушений гемодинамики не выявлено. Ребенок переведен на самостоятельное кормление грудным молоком, отмечалась положительная прибавка в весе. На момент выписки из стационара по данным ЭхоКГ градиент давления на перешейке аорты составлял 10 мм рт.ст.

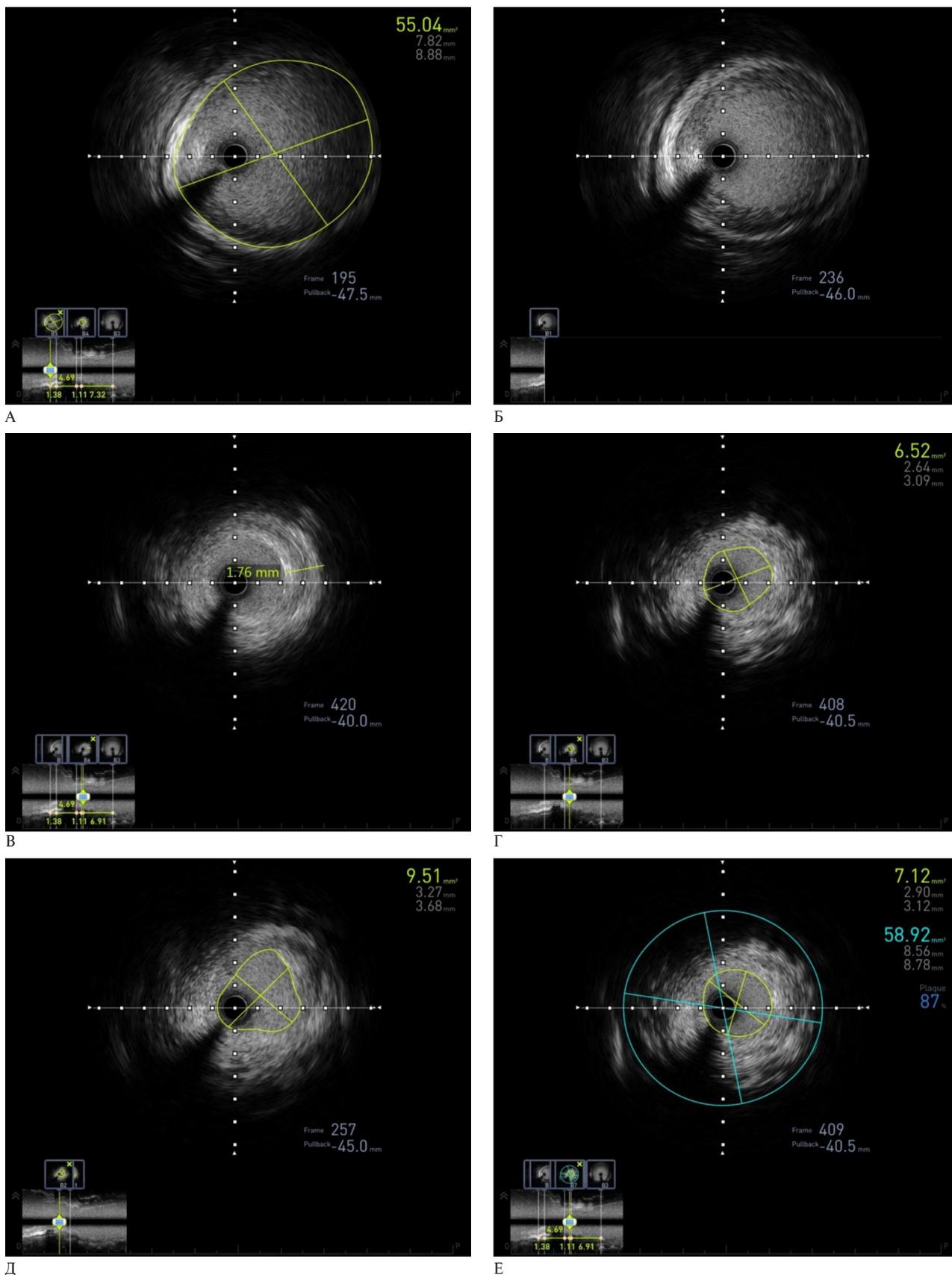


Рис. 4 Интраоперационное ВСУЗИ: А — аорта до участка ксеноперикардиального лоскута, Б — гиперплазия интимы аорты в области соединения с ксеноперикардиальным лоскутом, В — гиперплазия интимы в ксеноперикардиальной заплате, Г — диаметр просвета аорты в участке стеноза, Д — диаметр и площадь просвета аорты после баллонной дилатации, Е — площадь стеноза аорты в зоне реконструкции.

Через 6 мес. после выписки при проведении контрольной ЭхоКГ отмечалось увеличение среднего градиента давления на перешейке аорты до 65 мм рт.ст., в связи с чем была рекомендована повторная госпитализация.

ЭхоКГ при повторном поступлении в стационар: пиковый градиент на перешейке аорты 99 мм рт.ст., средний 52 мм рт.ст., заплата на межжелудочковой перегородке состоятельная, признаки гипертрофии ЛЖ, индекс массы миокарда 115 г/м², увеличение конечного диастолического объема до 25 мл при конечном систолическом объеме 8 мл, ФВ в пределах нормы 68%. По данным мультиспиральной компьютерной томографии: просвет аорты сужен до 3×2 мм в области реконструкции дуги и нисходящей аорты, отмечается ремоделирование ЛЖ. Клинически у ребенка определялись признаки сердечной недостаточности с симптоматической артериальной гипертензией, пульс на бедренных сосудах ослаблен. По результатам проведенных обследований ребенку решено выполнить рентгенэндоваскулярную ангиопластику рестеноза дуги и нисходящей аорты.

Интраоперационно выполнена аортография через общую правую бедренную артерию, через катетер 4 Fr Pigtail. Определялось сужение участка просвета ~3 мм в зоне перешейка (рисунок 3 А). Прямая тензометрия не выполнялась. После выполнена баллонная ангиопластика баллоном диаметром 6 мм длиной 20 мм двумя инсуффляциями. Выполнена прямая тензометрия: давление в восходящей аорте 77/32 мм рт.ст., среднее 54 мм рт.ст. в нисходящей аорте 63/39 мм рт.ст., среднее 50 мм рт.ст. градиент 14 мм рт.ст. на фоне седации (рисунок 3 Б).

До баллонной ангиопластики было выполнено ВСУЗИ, по результатам которого выявлена гиперплазия неоинтимы преимущественно в зоне анастомоза и ксеноперикардиальной заплаты с формированием стеноза с диаметром просвета 2,6×3,1 мм и площадью просвета 6,52 мм² (рисунок 4). На конт-

рольном ВСУЗИ после баллонной ангиопластики определяется увеличение диаметра просвета до 3,7 мм с площадью просвета 9,51 мм².

На контрольной ЭхоКГ при выписке пиковый градиент на перешейке составил 40 мм рт.ст., средний 21 мм рт.ст., ФВ ЛЖ — 76%. Клинически симптомов артериальной гипертензии нет, пульс на бедренных сосудах сохранен.

Ребенок выписан на 10 сут. после госпитализации. В динамике через 1 мес. проведена контрольная ЭхоКГ: пиковый градиент — 34 мм рт.ст., средний градиент 16 мм рт.ст.

Использование ВСУЗИ позволило оценить субстрат стеноза, а именно: нарастание неоинтимы в зоне пластики ксеноперикардиальной заплаты, что ставит под сомнение использование ксеноперикарда для реконструкции аорты.

Клинический случай 3

Пациент Л. возрастом 1 год 11 мес. Поступил в клинику с жалобами на частые респираторные заболевания. Проведено ЭхоКГ исследование, по результатам которого на стволе ЛА определяется стеноз с пиковым градиентом 46 мм рт.ст.

Аускультативно определялся систолический шум над ЛА без иррадиации. Учитывая клапанный и надклапанный стеноз ЛА с давлением пиковым 47 мм рт.ст., средним 24 мм рт.ст., признаками гипертрофии правого желудочка, решено выполнить баллонную вальвулопластику клапана ЛА.

На рисунке 5 показана процедура баллонной вальвулопластики стеноза ЛА. Первоначально выполнена вентрикулография из правого желудочка с контрастированием выводного отдела, ЛА и ее ветвей. Визуализирован стеноз клапана ЛА. Измерено давление в правом желудочке — 67/1 мм рт.ст., среднее 28 мм рт.ст., давление в ЛА — 23/12 мм рт.ст., среднее 17 мм рт.ст. Выполнена вальвулопластика баллоном диаметром 12 мм и длиной 40 мм двумя инсуффляциями. Резидуальное давление в правом желудочке — 55/3 мм рт.ст., среднее

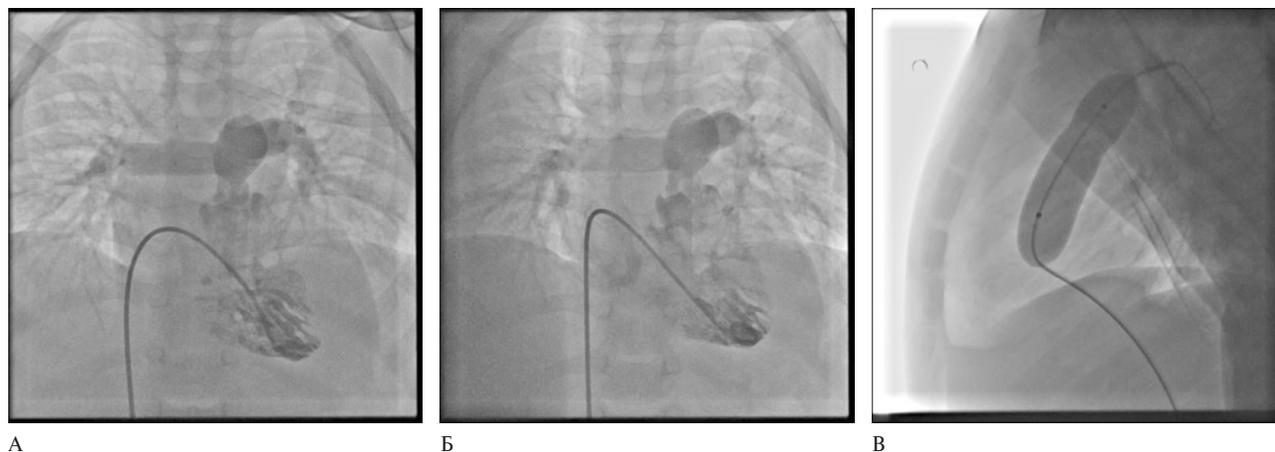


Рис. 5 Баллонная вальвулопластика. А — ангиография до баллонной ангиопластики, Б — ангиография после баллонной ангиопластики, В — баллон в раздутом состоянии.

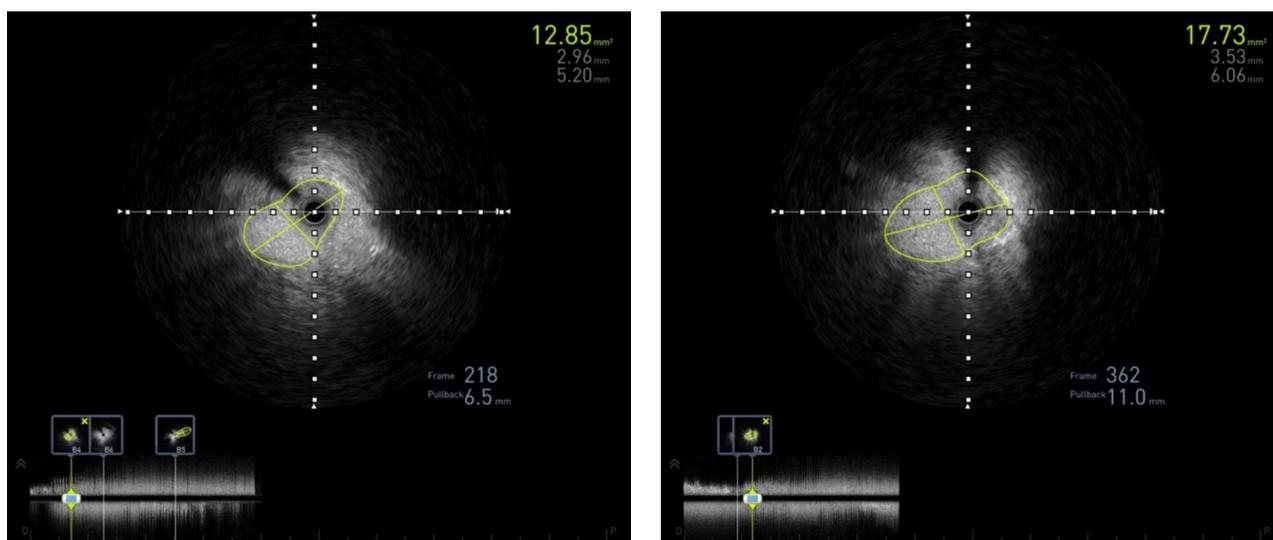


Рис. 6 Внутрисосудистая ультразвуковая визуализация надклапанного стеноза легочной артерии: А — до баллонной ангиопластики, Б — после баллонной ангиопластики.

24 мм рт.ст., давление в ЛА — 22/9 мм рт.ст., среднее 17 мм рт.ст. Ангиографически дефектов наполнения в проекции ЛА не выявлено.

Исходно выполнено ВСУЗИ (рисунок 6), на котором выявлен надклапанный стеноз ЛА с площадью просвета 12,8 мм², а также визуализирован подклапанный систолический стеноз. Контрольное ВСУЗИ после вальвулопластики продемонстрировало увеличение просвета в зоне стеноза до 17,7 мм². Получен удовлетворительный результат вальвулопластики стеноза ЛА.

Обсуждение

Нами продемонстрированы современные возможности ВСУЗИ при коррекции ВПС. Развитие технологий ультразвуковой визуализации позволяет не только оценить анатомию сосудистого русла, но и получить ультразвуковое изображение патологического участка. Это многообещающий инструмент для оптимизации результатов эндоваскулярного лечения и понимания первоначальной причины патологии.

ЭхоКГ является основным методом скрининга ОАП, который позволяет оценить размеры протока [11]. Однако встречаются случаи, когда размеры ОАП по ЭхоКГ не совпадают с данными ангиографии, что затрудняет выбор окклюдизирующего устройства [12]. В данном случае может помочь ВСУЗИ, которое позволяет оценить форму, площадь просвета, длину, максимальный и минимальный диаметры протока.

Демин В. В. и др. ранее представили опыт применения ВСУЗИ при окклюзии ОАП у 265 пациентов в возрасте от 2 мес. до 34 лет. Выделено 3 морфологических типа протока: первый тип — стенка протока имеет небольшую или неравномерную толщину без четко различимой внутренней струк-

туры; второй тип — стенка протока эхонегативная; третий тип — проток с четко визуализируемой по всему периметру стенкой. Индивидуальные данные ангиографии и ВСУЗИ при измерении наименьшего диаметра протока совпали только в 22,2% наблюдений. В 62,1% случаев диаметр был больше по данным ВСУЗИ (до 2,24 мм), в 15,5% — по данным ангиографии (до 5,7 мм). В 234 случаях выполнена рентгенэндоваскулярная окклюзия ОАП [13].

Ключевым преимуществом ВСУЗИ является то, что данный метод позволяет отказаться от артериального доступа, что актуально у детей раннего возраста с малым диаметром бедренной артерии. Ангиография ОАП из ЛА имеет ограничения для определения размеров ОАП, что требует более объективной оценки размера протока. Данные измерения крайне важны в выборе типа и размера окклюдизирующего устройства. ВСУЗИ дает важную информацию о форме и площади поперечного сечения ОАП, что может помочь в выборе тактики лечения в пользу хирургического или транскатетерного метода [14].

Результаты оценки рекоарктации аорты после баллонной ангиопластики с использованием ВСУЗИ были представлены Mortezaeian H, et al. в 2021г [15]. В исследование включено 18 пациентов возрастом от 7 дней до 7 мес. Результаты показали умеренную чувствительность (58,3%) и высокую специфичность (100%) ВСУЗИ для определения наличия и отсутствия остаточной коарктации, а также необходимости в повторном проведении процедуры. Оценка области суженного участка аорты до и после ангиопластики у детей выполнялась с более высокой точностью при ВСУЗИ, чем ангиографии.

ВСУЗИ позволяет получить важные данные о морфологии стенки аорты до и после баллонной ангиопластики при коарктации аорты, такие как:

тяжесть стеноза, разрыв интимы или меди, образование лоскута или аневризмы и расслоение. Результаты показали, что разрыв медиального слоя и формирование лоскута могут быть связаны с образованием тромба, что в дальнейшем приводит к фиброзу. У детей рестеноз аорты возникает при деформации стенки в результате фиброза, который затем требует повторного вмешательства. ВСУЗИ также позволяет получить дополнительную и более подробную информацию по сравнению с ангиографией, наряду с меньшим риском облучения или воздействия контрастных веществ. Применение этой процедуры у детей, особенно младшего возраста, представляется более безопасным при проведении ангиопластики для понимания механизмов изменений стенки сосудов.

ВСУЗИ нашло свое применение и при патологии ЛА и сосудов малого круга кровообращения при острой и хронической эмболии ЛА, визуализации аномалии сосудистой стенки и эндотелия. Оценивались результаты и после проведенных процедур ангиопластики и фармакологической терапии [7, 16-18].

Группа российских ученых из Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева в 1999г опубликовала результаты исследования 29 пациентов с ВПС и первичной легочной гипертензией и оценила анатомические изменения стенки ЛА внутрисосудистой визуализацией, соотношение ее с гистологической картиной и гемодинамическими показателями [19]. При помощи ВСУЗИ были установлены изменения в строении стенки ЛА у неоперабельных больных с ВПС и у пациентов с первичной легочной гипертензией. Характерной гистологической чертой было утолщение сосудистой стенки с истончением мышечного слоя, вплоть до полного исчезновения деления ее на слои. Данное исследование показало значимость дооперационного применения ВСУЗИ для оценки операбельности пациентов с ВПС и легочной гипертензией.

Группа авторов из Children's Hospital Boston (США) оценила целесообразность проведения ВСУЗИ при стенозах ЛА [20]. С 2016 по 2019гг обследованы 50 детей, средний возраст составил 1,7 года. В результате исследования выявлено, что ВСУЗИ дает возможность дифференцировать различные механизмы обструкции легочных вен, такие как истинно анатомические (деформация/компрессия) или рубцовые изменения после хирургической

процедуры, от первичного врожденного заболевания ЛА. Авторы делают вывод о том, что ВСУЗИ безопасно в педиатрической группе и позволяет адекватно визуализировать просвет легочных сосудов и оценить строение стенки. Необходимы дальнейшие исследования в данном направлении, поскольку результаты позволят выявить предикторы для прогноза и последующего ведения пациентов с данной патологией.

Оценка стенозов легочных вен была проведена в работе Callahan R, et al. [21] Сравнилось соответствие строения стенки легочных вен ультразвуковым методом с анализом гистологических препаратов, полученных после смерти и биопсии тканей, взятых интраоперационно. Гистологически исследовались шесть посмертных образцов тканей и ткани, взятые интраоперационно у четырех живых пациентов. Ультразвуковая картина соответствовала микроскопии гистологических препаратов, взятых после смерти пациентов. Картина ВСУЗИ, выполненного прижизненно у пациентов со стенозами легочных вен, показала те же результаты, что и в пораженных посмертных гистологических препаратах вен — наличие утолщения стенки и слои различной экзогенности. Утолщение стенки легочных вен, выявленное при помощи внутрисосудистой визуализации, влияет на прогноз и последующее ведение таких пациентов. ВСУЗИ также полезно при определении стеноза вен, когда существует дополнительный механизм обструкции, такой как внешняя анатомическая деформация или компрессия, и после радикальной коррекции тотального аномального дренажа легочных вен.

Авторы полагают, что дальнейшее изучение патологии легочных вен с помощью внутрисосудистой визуализации приведет к более четкому пониманию анатомии и механизмов обструкции легочных вен у детей.

Заключение

Анализ результатов отечественных и зарубежных исследований и приведенные нами клинические примеры показывают значимый вклад внутрисосудистой ультразвуковой визуализации для оценки морфологических изменений стенок сосудов при ВПС.

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

Литература/References

1. Belozerov YuM, Bregel' LV, Subbotin VM. The prevalence of congenital heart defects in children at the present stage. Russian Bulletin of perinatology and Pediatrics. 2014;59(6):7-11. (In Russ.) Белозеров Ю. М., Брегель Л. В., Субботин В. М. Распространенность врожденных пороков сердца у детей на современном этапе. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2014;59(6):7-11.
2. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. J Am Coll Cardiol. 2002;39(12):1890-900. doi:10.1016/s0735-1097(02)01886-7.

3. X-ray endovascular surgery. National guidelines: in 4 vol. V. 1. Congenital heart defects. (Ed: Alekyan BG). M.: Littera. 2017. p 576. (In Russ.) Рентгенэндоваскулярная хирургия. Национальное руководство: в 4 т. Т. 1. Врожденные пороки сердца. Под ред. Алекяна Б.Г. М.: Литтерра, 2017. 576 с. ISBN: 978-5-4235-0275-1.
4. Yock PG, Linker DT, White NW, et al. Clinical applications of intravascular ultrasound imaging in atherectomy. *Int J Card Imaging*. 1989;4(2-4):117-25. doi:10.1007/BF01745141.
5. Pandian NG, Kreis A, Brockway B, et al. Ultrasound angiography: real-time, two-dimensional, intraluminal ultrasound imaging of blood vessels. *Am J Cardiol*. 1988;62(7):493-4. doi:10.1016/0002-9149(88)90992-7.
6. Peng C, Wu H, Kim S, et al. Recent Advances in Transducers for Intravascular Ultrasound (IVUS) Imaging. *Sensors (Basel)*. 2021;21(10):3540. doi:10.3390/s211035400.
7. Saito Y, Kobayashi Y, Fujii K, et al. Clinical expert consensus document on standards for measurements and assessment of intravascular ultrasound from the Japanese Association of Cardiovascular Intervention and Therapeutics. *Cardiovasc Interv Ther*. 2020;35(1):1-12. doi:10.1007/s12928-019-00625-61.
8. Zacharatos H, Hassan AE, Qureshi AI. Intravascular ultrasound: principles and cerebrovascular applications. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010;31(4):586-97. doi:10.3174/ajnr.A1810.
9. Iida O, Takahara M. What does Intravascular Ultrasound Illustrate? *J Atheroscler Thromb*. 2017;24(5):473-4. doi:10.5551/jat.ED0663.
10. Cismaru G, Schiau S, Muresan L, et al. Intravascular pulmonary venous ultrasound imaging for catheter ablation of atrial fibrillation. *Expert Rev Med Devices*. 2017;14(4):309-14. doi:10.1080/17434440.2017.1309973.
11. He M, Yang Z, Gan T, et al. Echocardiographic parameters predicting spontaneous closure of ductus arteriosus in preterm infants. *Front Pediatr*. 2023;11:1198936. doi:10.3389/fped.2023.11989363.
12. Wang G, Wu Y, Pan Z, et al. Transesophageal echocardiography-guided percutaneous patent ductus arteriosus closure without fluoroscopy. *J Cardiothorac Surg*. 2023;18(1):142. doi:10.1186/s13019-023-02248-84.
13. Demin VV, Demin AV, Zheludkov AN, et al. The use of intravascular ultrasound scanning to measure the open ductus arteriosus. *International Journal of Interventional Cardioangiology*. 2016; (44):72-81. (In Russ.) Демин В.В., Демин А.В., Желудков А.Н. и др. Применение внутрисосудистого ультразвукового сканирования для измерения открытого артериального протока. *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии*. 2016;(44):72-81.
14. Fehstrup C, Kerber S, Karbenn U, et al. Value of intravascular ultrasound in the diagnosis and characterization of patent ductus arteriosus in an adult patient. *Eur Heart J*. 1993;14(8):1148-9. doi:10.1093/eurheartj/14.8.1148.
15. Mortezaeian H, Khalili Y, Farrokhi M, et al. Intravascular Ultrasound for Assessment of Residual Coarctation of the Aorta after Balloon Angioplasty in Infants. *Pediatr Cardiol*. 2021;42(2):442-50. doi:10.1007/s00246-020-02503-y7.
16. Porter TR, Mohanty PK, Pandian NG. Intravascular ultrasound imaging of pulmonary arteries. Methodology, clinical applications, and future potential. *Chest*. 1994;106(5):1551-7. doi:10.1378/chest.106.5.155119.
17. Marteslo JP, Makary MS, Khabiri H, et al. Intravascular Ultrasound for the Peripheral Vasculature—Current Applications and New Horizons. *Ultrasound Med Biol*. 2020;46(2):216-24. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2019.10.010.
18. VanderLaan D, Karpouk A.B, Yeager D, et al. Real-Time Intravascular Ultrasound and Photoacoustic Imaging. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2017;64(1):141-9. doi:10.1109/TUFFC.2016.2640952.
19. Ivaniczki AV, Kryukov VA, Sobolev AV, et al. The importance of intravascular ultrasound in the diagnosis of pulmonary hypertension. *Pulmonology*. 1999;(4):35-43. (In Russ.) Иваницкий А.В., Крюков В.А., Соболев А.В. и др. Значение внутрисосудистого ультразвукового исследования в диагностике легочной гипертензии. *Пульмонология*. 1999;(4):35-43.
20. Callahan R, Jenkins KJ, Gauthier Z, et al. Preliminary findings on the use of intravascular ultrasound in the assessment of pediatric pulmonary vein stenosis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2021; 97(3):E362-70. doi:10.1002/ccd.29264.
21. Callahan R, Gauthier Z, Toba S, et al. Correlation of Intravascular Ultrasound with Histology in Pediatric Pulmonary Vein Stenosis. *Children (Basel)*. 2021;8(3):193. doi:10.3390/children8030193.

Артериальная гипертензия и снижение минеральной плотности костей: неожиданные патогенетические механизмы

Шептулина А. Ф., Голубева Ю. А., Яфарова А. А., Цориев Т. Т., Киселев А. Р., Драпкина О. М.

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

Артериальная гипертензия (АГ) и остеопороз относятся к основным возраст-ассоциированным состояниям, каждое из которых является причиной значительной заболеваемости и смертности. На сегодняшний день накоплены данные о связи между АГ, маркерами формирования костного матрикса и резорбции костной ткани. В настоящей обзорной статье обсуждается взаимосвязь между АГ и снижением минеральной плотности костной ткани, а также ранее неизвестные патогенетические механизмы, лежащие в ее основе.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, остеопения, остеопороз, минеральная плотность костной ткани.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках гранта РНФ-БРФФИ: "Распространенность и факторы, ассоциированные с нарушениями костно-мышечного статуса, у пациентов молодого и среднего возраста с артериальной гипертензией и неалкоголь-

ной жировой болезнью печени в российской и белорусской популяциях" (Проект № 23-45-10030; 2023-2025гг).

Поступила 27/03-2024

Рецензия получена 15/04-2024

Принята к публикации 24/04-2024



Для цитирования: Шептулина А. Ф., Голубева Ю. А., Яфарова А. А., Цориев Т. Т., Киселев А. Р., Драпкина О. М. Артериальная гипертензия и снижение минеральной плотности костей: неожиданные патогенетические механизмы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(5):3993. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3993. EDN RKEDKS

Hypertension and reduced bone mineral density: unexpected pathogenetic mechanisms

Sheptulina A. F., Golubeva Yu. A., Yafarova A. A., Tsoriev T. T., Kiselev A. R., Drapkina O. M.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Hypertension (HTN) and osteoporosis are major age-related conditions, each of which causes significant morbidity and mortality. To date, data have been accumulated on the relationship between hypertension, markers of bone matrix formation and bone resorption. This review article discusses the relationship between hypertension and reduced bone mineral density, as well as previously unknown pathogenetic mechanisms underlying it.

Keywords: hypertension, osteopenia, osteoporosis, bone mineral density.

Relationships and Activities. The work was carried out within the framework of the RNF-BRFFI grant: "Prevalence and factors associated with disorders of musculoskeletal status in young and middle-aged patients with arterial hypertension and non-alcoholic fatty liver disease in Russian and Belarusian populations" (Project № 23-45-10030; 2023-2025).

Sheptulina A. F.* ORCID: 0000-0001-7230-0780, Golubeva Yu. A. ORCID: 0000-0003-1363-1891, Yafarova A. A. ORCID: 0000-0003-3002-1067, Tsoriev T. T. ORCID: 0000-0001-9074-2291, Kiselev A. R. ORCID: 0000-0003-3967-3950, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: ASheptulina@gnicpm.ru

Received: 27/03-2024

Revision Received: 15/04-2024

Accepted: 24/04-2024

For citation: Sheptulina A. F., Golubeva Yu. A., Yafarova A. A., Tsoriev T. T., Kiselev A. R., Drapkina O. M. Hypertension and reduced bone mineral density: unexpected pathogenetic mechanisms. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(5):3993. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3993. EDN RKEDKS

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: ASheptulina@gnicpm.ru

[Шептулина А. Ф.* — к.м.н., в.н.с., руководитель лаборатории профилактической и экспериментальной гастроэнтерологии отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0001-7230-0780, Голубева Ю. А. — м.н.с. лаборатории профилактической и экспериментальной гастроэнтерологии отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0003-1363-1891, Яфарова А. А. — м.н.с. лаборатории профилактической и экспериментальной гастроэнтерологии отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0003-3002-1067, Цориев Т. Т. — к.м.н., н.с. отдела профилактики остеопороза и коморбидных состояний, ORCID: 0000-0001-9074-2291, Киселев А. Р. — д.м.н., доцент, руководитель центра координации фундаментальной научной деятельности, ORCID: 0000-0003-3967-3950, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АТ II — ангиотензин II, ГЗТ — гормональная заместительная терапия, ДИ — доверительный интервал, ДРА — двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, ЛЖ — левый желудочек, ИЛ-6 — интерлейкин-6, МПК — минеральная плотность костной ткани, ПТГ — паратиреоидный гормон, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СД — сахарный диабет, ФНО- α — фактор некроза опухоли-альфа, ЩФ — щелочная фосфатаза, СТХ-I-C-концевой телопептид коллагена I типа, OPN — остеопонтин, OPG — остеопротегерин, P1CP — C-концевой пропептид проколлагена I типа, PINP — N-концевой пропептид проколлагена 1-го типа, NHANES — The National Health and Nutrition Examination Survey (Национальная программа оценки состояния здоровья и питания), RANKL — лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- С наступлением менопаузы у женщин заболеваемость остеопорозом и артериальной гипертензией (АГ) резко возрастает из-за снижения выработки эстрогенов.

Что добавляют результаты исследования?

- В настоящей статье подробно описаны механизмы взаимосвязи между снижением минеральной плотности костей и АГ, которые включают повышение активности остеокластов, устойчивое повышение уровня паратиреоидного гормона, ангиотензина II и катехоламинов, и нарушения циркадного ритма.
- Взаимосвязь между АГ и остеопенией зависит от структуры и локализации костей.
- Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы индуцирует развитие не только АГ, но и остеопению с микроструктурными нарушениями, напоминающими остеопороз.

Key messages

What is already known about the subject?

- At menopause, the incidence of osteoporosis and hypertension (HTN) increases sharply due to a decrease in estrogen production.

What might this study add?

- This article details the mechanisms of the relationship between decreased bone mineral density and HTN, which include increased osteoclast activity, sustained increase in parathyroid hormone, angiotensin II and catecholamines, and circadian rhythm disturbances.
- The relationship between HTN and osteopenia depends on the structure and location of the bones.
- Activation of the renin-angiotensin-aldosterone system induces not only HTN, but also osteopenia with microstructural abnormalities reminiscent of osteoporosis.

Введение

Остеопения характеризуется снижением минеральной плотности костной ткани (МПК) до значений ниже нормальных, но не достигающих диагностических критериев остеопороза. МПК — важный клинический параметр прочности костей человека и прогнозирования риска переломов. Данный показатель оценивается с помощью остеоденситометрии — двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (Dual-Energy X-ray Absorptiometry, ДРА). Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, диагноз остеопении устанавливается при значениях T-критерия МПК от -1,0 до -2,5 стандартных отклонений (Standard Deviation — SD), в то время как T-критерий $\leq -2,5$ SD является диагностическим критерием остеопороза [1].

Известно, что частота остеопороза увеличивается с возрастом [2]. В целом в мире остеопорозом страдают ~14 млн человек и еще 20 млн имеют снижение МПК, соответствующее остеопении [3]. По данным эпидемиологических исследований в США остеопения имеется у 34 млн человек (соотношение мужчин и женщин 1:5) [4]. При этом ею страдают 54% женщин в постменопаузе. В России среди лиц в возрасте ≥ 50 лет остеопороз выявляется у 34% женщин и 27% мужчин, а частота остеопении составляет 43 и 44%, соответственно [2]. В исследовании, проведенном у женщин постменопаузального возраста одного из городов Саудовской Аравии,

osteopenia была выявлена у 42% женщин, а у 24% женщин определялись и остеопения, и остеопороз в различных участках скелета [5]. Согласно данным Национальной программы оценки состояния здоровья и питания (NHANES — The National Health and Nutrition Examination Survey) на 2017-2018гг, скорректированная по возрасту распространенность остеопороза (определяемого как снижение МПК в области шейки бедра и/или поясничного отдела позвоночника ниже соответствующих пороговых цифр) среди взрослых ≥ 50 лет составила 12,6% (19,6% у женщин, 4,4% у мужчин) [6]. Распространенность остеопении превышала 43,1% и была выше среди женщин (51,5%) по сравнению с мужчинами (33,5%). Согласно другим данным, самые низкие средние показатели МПК зарегистрированы в странах Азии. В Австралии распространенность остеопении достигает 42% среди мужчин и 51% среди женщин. По данным на 2005г распространенность остеопении в Индии составляла 52% [7].

Согласно данным исследования GBD (Global Burden of Disease) 2019, в 2019г распространенность сниженной МПК составляла 20,7% у женщин и 11,3% у мужчин во всем мире [8]. Среди шести регионов, сформированных из государств-членов ВОЗ (Африка, регион Восточного Средиземноморья, Европа, регион Америки, Юго-Восточная Азия и западная часть Тихого океана), самый низкий показатель МПК наблюдался в странах Аф-

рики (распространенность у женщин — 28,8%, у мужчин — 16,8%), за ней следовали страны Юго-Восточной Азии (распространенность 22,9% у женщин) и страны Восточного Средиземноморья (распространенность 12,4% у мужчин). В странах Европы, напротив, наблюдалась самая низкая распространенность сниженной МПК — 14,7% у женщин и 8% у мужчин. Данные с поправкой на возраст продемонстрировали тенденцию к снижению показателя потерянных лет жизни (-11,9%) и лет жизни, скорректированных по нетрудоспособности (-5,7%), вследствие остеопении. Однако в период с 2000 по 2019гг было отмечено увеличение количества потерянных лет жизни, скорректированных по нетрудоспособности, и случаев преждевременной смерти в связи с низкой МПК на 70% [8]. Установлено, что снижение МПК на 1 SD по сравнению с нормой увеличивает риск преждевременной смерти (не связанной с остеопоротическими переломами) у женщин >50 лет, и в особенности смерти от инсульта, на 43% [9].

Стоит обратить внимание на исследование McCloskey E, et al. (2022), где оценивалась распространенность клинических факторов риска, используемых при прогнозировании 10-летней вероятности перелома (Алгоритм FRAX®), и недочеты в лечении остеопороза среди женщин ≥70 лет (n=3798) в условиях первичной медико-санитарной помощи в 8 странах Европы [10]. Остеопороз не был диагностирован у большинства пациенток при обращении за первичной медико-санитарной помощью. Доля женщин с остеопорозом варьировалась от 15,0% в Польше до 30,2% в Швейцарии. Во Франции и Швейцарии была самая высокая доля пациентов с повышенным риском остеопоротических переломов (69,3 и 76,1%, соответственно), а в Словакии — самая низкая (41,2%). У участниц, обратившихся на консультацию к врачу первичного звена, было как минимум 1 сопутствующее заболевание (83,2% в Ирландии и 94,9% в Польше). Наиболее распространенной сопутствующей патологией была артериальная гипертензия (АГ) (от 61,8% в Великобритании до 91,2% в Словакии), а наименее распространенной — ревматоидный артрит (от 3,2% в Ирландии и Польше до 5,0% во Франции) [10].

В эпидемиологических исследованиях была показана взаимосвязь между остеопоротическими переломами и АГ, инсультами и сердечно-сосудистыми событиями [11]. Между тем, большую распространенность в современном обществе имеет метаболический синдром, объединяющий факторы риска развития остеопении и АГ. Мужчины ≥50 лет и женщины в постменопаузе — популяция в зоне высокого риска развития АГ и остеопении.

Цель настоящего обзора — проанализировать взаимосвязь между АГ и снижением МПК, а также возможные механизмы, лежащие в ее основе.

Методология поиска

Поиск отечественных и зарубежных публикаций по исследуемой теме проводился в базах данных PubMed, РИНЦ и eLibrary с использованием следующих ключевых слов: артериальная гипертензия (hypertension), остеопения (osteopenia), остеопороз (osteoporosis), минеральная плотность костной ткани (bone mineral density). Проведен анализ информации, представленной в литературных обзорах, оригинальных статьях, метаанализах. Глубина поиска составила 14 лет, годы поиска 2010-2023гг. Кроме того, в обзоре представлены источники, имеющие даты публикации ранее 2010г, если в них представлена ценная информация, касающаяся данной темы.

Результаты

АГ и МПК

АГ и остеопороз — основные возраст-ассоциированные состояния, которые вместе являются причиной значительной заболеваемости и смертности среди пожилых людей. Считается, что АГ и снижение МПК имеют схожие патофизиологические механизмы. Однако взаимосвязь между АГ и состоянием костной ткани остается неочевидной ввиду ограниченного объема исследований. Метаболические изменения в трабекулярной кости (поясничный отдел позвоночника) происходят активнее, чем в кортикальной кости (шейка бедренной кости), поскольку трабекулярная кость более пористая и ее обновление происходит интенсивнее.

С наступлением менопаузы у женщин заболеваемость остеопорозом и АГ резко возрастает из-за снижения выработки эстрогенов. Для АГ и остеопороза характерна следующая зависимость: было показано, что АГ чаще встречается у женщин с остеопорозом, чем у женщин без остеопороза, а заболеваемость остеопорозом выше у пациенток с АГ.

МПК трабекулярной кости снижается с каждым десятилетием жизни, в то время как МПК кортикальной кости не меняется в период от 30 до 50 лет. Оказалось, что связь между АГ и остеопенией различалась для поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости. МПК в шейке бедра у женщин >56 лет в постменопаузе с АГ оказалась значительно ниже, чем в группе без АГ [12]. Из полученных результатов можно сделать вывод о том, что взаимосвязь между АГ и остеопенией зависит от структуры и, как следствие, локализации костей.

Данные о взаимосвязи между уровнем артериального давления (АД) и МПК весьма ограничены и носят противоречивый характер. В одной из первых работ, посвященных изучению взаимосвязи между АГ и МПК, получены интересные результаты: чем выше был уровень систолического АД исходно, тем быстрее происходило снижение

МПК в шейке бедренной кости у пожилых женщин. Данная ассоциация сохранялась после поправки на возраст, исходные показатели МПК, массу тела, курение и гормональную заместительную терапию (ГЗТ) (здесь и далее подразумевается терапия эстрогенами) [13]. В работе Tsuda K, et al. (2001) МПК в поясничном отделе позвоночника была значительно снижена у женщин с высокими показателями систолического АД по сравнению с контрольной группой. Ограничением данного исследования была малая выборка из женщин японской популяции, в связи с чем полученные результаты не могут быть экстраполированы на мужчин или другие этнические группы [14]. В крупном британском исследовании (n=3676), в котором принимали участие пожилые женщины в постменопаузе, МПК шейки бедра была обратно пропорциональна систолическому и диастолическому АД, но лишь в группе самого высокого квартиля АД [13]. Существенным ограничением указанных исследований была оценка МПК только в одной локализации.

В исследовании Al-Nagiri M, et al. (2020) была выявлена обратная корреляционная связь между уровнем АД и МПК. В этой же работе предикторами остеопороза явились увеличение активности щелочной фосфатазы и дислипидемия [15].

Другие коллективы авторов взаимосвязи между АД и МПК у женщин в постменопаузе не обнаружили. Так, Mussolino ME, et al. (2006) не выявили связи между АД и МПК в проксимальном отделе бедренной кости у женщин ≥ 50 лет из исследования NHANES III после поправки на индекс массы тела и другие факторы [16]. Ассоциаций между АД и МПК также не было выявлено в афроамериканской популяции женщин >65 лет (n=965) [17]. Стоит отметить, что это было одно из тщательно спланированных исследований, где проводилась оценка МПК в 2 локализациях: проксимальный отдел бедренной кости и поясничный отдел позвоночника. Критериями невключения были: (1) курение, (2) хирургическая менопауза, (3) прием глюкокортикостероидов и/или (4) бисфосфонатов в анамнезе, (5) прием ГЗТ и (6) прием пиоглиитазона/розиглитазона. Распространенность остеопении была сопоставимой в группах пациенток с АД и без нее (по 50% в каждой группе). Наличие АД не коррелировало со снижением МПК ни в одной из локализаций [17].

Напротив, в исследовании Woo J, et al. (2009) была выявлена положительная корреляция между показателями МПК в поясничном отделе позвоночника и систолического АД, однако ассоциаций между АД и МПК в бедренной кости обнаружено не было [18].

В канадском многоцентровом исследовании CaMOS (Canadian Multicentre Osteoporosis Study), которое проводилось среди мужчин и женщин

>50 лет (5566 женщин и 2187 мужчин), были получены противоположные результаты: наличие АД было связано с более высокими показателями МПК различных локализаций [19].

Для поиска взаимосвязей между показателями АД и величинами МПК в поясничном отделе позвоночника, шейке бедренной кости и предплечье было проведено исследование с применением менделевской рандомизации, включавшее 2 выборки (n=53236). Для анализа авторы использовали однонуклеотидные полиморфизмы, тесно связанные с систолическим АД, диастолическим АД и пульсовым АД в качестве переменных [20]. Так, высокое пульсовое АД было ассоциировано с более высокими значениями МПК в костях предплечья, но не с МПК в других локализациях. Высокое пульсовое АД в основном является результатом кальцификации и повышенной жесткости крупных артерий, что, в свою очередь, увеличивает экспрессию некоторых маркеров метаболизма костной ткани (щелочной фосфатазы и С-концевого телопептида I типа).

Отдельного внимания заслуживает исследование турецких коллег (n=586), которые обнаружили, что АД выступала независимым предиктором снижения МПК в поясничном отделе позвоночника у женщин после наступления менопаузы [21]. Примечательно, что в данном исследовании участницы принимали препараты для лечения остеопороза, что также могло повлиять на полученные результаты. В работе Lidfeldt J, et al. (2002), которая проводилась в когорте шведских женщин 50-59 лет (n=6886), МПК была непосредственно связана с систолическим АД [22]. Особенностью дизайна этого исследования было то, что в нем в отдельные группы были выделены пациентки в пре- и постменопаузе, получающие/не получающие ГЗТ. Авторы подчеркнули, что данная связь была особенно выраженной в группе пациенток в постменопаузе, не получавших ГЗТ [22].

Столь противоречивые результаты описанных выше исследований можно отчасти объяснить применением различных критериев включения (с позиции, например, возраста, этнической принадлежности), разным размером выборок, включением пациентов с сопутствующими заболеваниями, различной степенью выраженности и этиологией остеопороза или АД.

Связь маркеров костного метаболизма и АД

Помимо общеизвестных патофизиологических механизмов АД, таких как активация ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатoadреналовой систем, в фокусе внимания исследователей оказались метаболиты костной ткани. Это может быть связано с тем, что по мере старения наблюдается прогрессирование гиалиноза и кальциноза артерий, а костная ткань, напротив, претерпе-

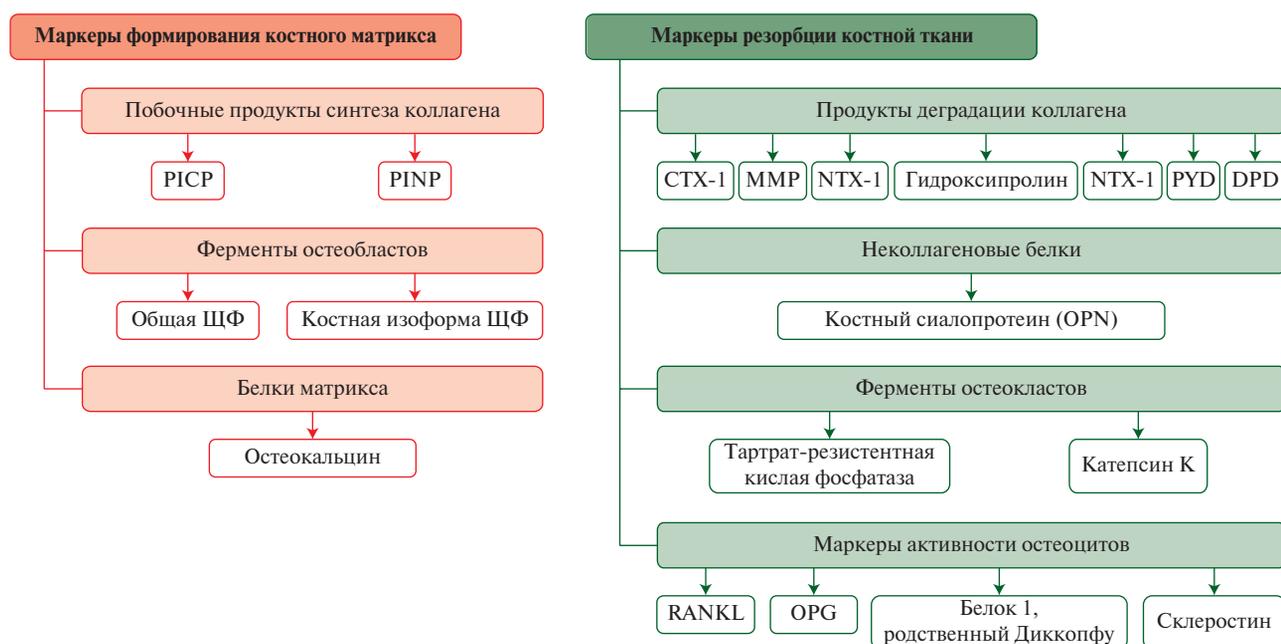


Рис. 1 Маркеры метаболизма костной ткани.

Примечание: ЩФ — щелочная фосфатаза, OPN — остеопоптин, OPG — остеопротегерин, PICP — С-концевой пропептид проколлагена I типа, PINP — N-концевой пропептид проколлагена I-го типа, CTX-I — С-телопептид коллагена I типа, MMP — матриксные металлопротеиназы, NTX-I — N-терминальный телопептид цепи α коллагена I типа, PYD — пиридолин, DPD — деоксипиридолин, RANKL — лиганд рецептора-активатора ядерного фактора κ B.

вает инволютивные изменения и становится более хрупкой. Так, нами была проанализирована связь с АГ некоторых маркеров формирования костного матрикса и резорбции костной ткани, которые представлены на рисунке 1.

С-концевой пропептид проколлагена I типа (PICP) — один из маркеров, который отражает связь между метаболизмом костной ткани и развитием фиброза в сердечно-сосудистой системе. Уровень PICP используется в качестве маркера скорости костеобразования для оценки эффекта антиостеопоротической терапии. В ряде работ было показано, что PICP является наиболее чувствительным и специфичным маркером отложения коллагена [23]. Уровень PICP в крови ранее исследовался в небольших исследованиях у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка (ЛЖ) [24]. В ходе исследования, в котором приняли участие 65 пациентов с АГ и гипертрофией ЛЖ, были изучены уровни PICP в крови и оценена их взаимосвязь с содержанием коллагена в миокарде по данным биопсии. Авторы продемонстрировали, что количество коллагена в образцах прямо коррелировало с сывороточной концентрацией PICP [24]. Одно из первых исследований, посвященных изучению связи данной молекулы с костным метаболизмом, показало, что концентрация PICP в сыворотке крови может служить маркером формирования костного матрикса, с помощью которого возможно оценить эффект от применения анаболических стероидов и ГЗТ [25]. В другой работе была продемон-

стрирована сильная корреляция между уровнями PICP в сыворотке и скоростью костеобразования [26].

N-концевой пропептид проколлагена I-го типа (PINP) также является одним из маркеров, характеризующих формирование костного матрикса. По данным литературы, PINP представляется наиболее чувствительным маркером метаболизма костной на фоне терапии терипаратидом [27]. В работе Feldbrin Z, et al. (2015) оценивался уровень PINP у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа и АГ, пациентов только с АГ и лиц из контрольной группы без данных заболеваний. Уровень маркера PINP был значительно ниже в группе с СД 2 типа и АГ, по сравнению с пациентами только с АГ и с контрольной группой [28]. Таким образом, была продемонстрирована связь концентрации PINP с наличием СД 2 типа, но не АГ.

Щелочная фосфатаза (ЩФ) — это фермент, который локализуется на клеточной мембране различных органов и тканей, включая печень, почки, кишечник и костную ткань. При нормальной функции печени ~50% ЩФ образуется в костной ткани. Была выявлена прямая корреляция между МПК в позвоночнике и общей активностью ЩФ в сыворотке крови. В работе Fink NA, et al. (2016) было показано, что активность общей ЩФ >129 Ед/л в сыворотке крови служит индикатором остеопороза у мужчин (коэффициент распространенности 3,05; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,52–6,11) [29]. Кроме того, активность ЩФ может использоваться для мониторинга эффективности

медикаментозной терапии остеопороза. Однако из-за значительной вариабельности ее активности и широкого диапазона нормальных значений, оценка активности ЩФ может привести к ошибочному диагнозу остеопороза у женщин в постменопаузе. В исследовании The Nagasaki Islands Study активность ЩФ у пациентов, не употребляющих алкоголь, была ассоциирована с наличием АГ у мужчин и женщин [30]. Исследование NHANES (n=4155) выявило связь между активностью ЩФ и более высокой частотой АГ (p=0,01) [31]. В другой работе с участием 79 южноафриканских мужчин уровень систолического АД по данным суточного мониторирования АД положительно коррелировал с активностью ЩФ [32]. В корейском исследовании авторы представили данные о том, что активность ЩФ может выступать суррогатным маркером артериальной жесткости у мужчин и женщин [33]. Согласно опубликованным данным, пациенты с АГ с более высокой активностью ЩФ в сыворотке крови, даже в случае, если она находилась в пределах референсных значений, имели более высокий риск ишемического инсульта (скорректированное hazard ratio (HR) 1,37; 95% ДИ: 1,08-1,73) и геморрагического инсульта (скорректированное HR 1,57; 95% ДИ: 0,91-2,72) [34]. Ранее сообщалось, что более высокая активность ЩФ была связана с усиленным метаболизмом костной ткани и, следовательно, с повышенным риском кальцификации артерий [35].

Другим маркером метаболизма костной ткани является остеокальцин, который представляет собой полипептид, синтезируемый и секретируемый остеообластами. Таким образом, его уровень в сыворотке крови отражает функцию и активность остеобластов. В перекрестном исследовании оценивалась связь между наличием АГ и маркерами костного метаболизма (остеокальцин, костная фракция ЩФ, тартрат-резистентная кислая фосфатаза и 25(ОН)-витамин D) [36]. Согласно полученным результатам, уровни остеокальцина и 25(ОН)-витамина D были связаны с АГ. При этом уровень остеокальцина, скорректированный с учетом потенциальных искажающих факторов, был значительно ниже в группе женщин с АГ, в сравнении с женщинами без АГ. Концентрация 25(ОН)-витамина D, скорректированная с учетом потенциальных искажающих факторов, была выше у мужчин с АГ, чем у мужчин без АГ. При этом корреляции между уровнями костной фракции ЩФ, тартрат-резистентной кислой фосфатазы и АГ не достигли статистической значимости. Авторы предположили, что дефицит 25(ОН)-витамина D может служить ключевым патогенетическим механизмом развития АГ и снижения МПК. В данной работе было показано, что у женщин в постменопаузе с остеопорозом и АГ уровень остеокальцина ниже,

чем у пациенток с остеопорозом без АГ. Это позволило предположить, что АГ сама по себе может приводить к усилению резорбции костной ткани. Однако связь между уровнем остеокальцина сыворотки крови и АГ все еще остается дискуссионной. В работе dos Santos Magalhães KB, et al. у пациентов с АГ уровень остеокальцина был существенно ниже, чем в группе без АГ [37]. В то же время в наблюдательном исследовании с участием 2241 пациента, выполненном в Китае, было установлено, что уровень остеокальцина у мужчин с АГ был ниже, чем у мужчин без АГ, а у женщин различий по концентрации данного маркера между группами с АГ и без АГ не было [38].

С-концевой телопептид коллагена I типа (СТХ-I) — небольшой пептидный фрагмент, высвобождаемый после деградации коллагена I типа, который не вступает в перекрестную реакцию с другими молекулами коллагена. Это специфический маркер костной резорбции. Данный маркер изучался в контексте так называемой "Г-гипертензии" (с англ. "H-hypertension"), которая включает в себя эссенциальную гипертензию и гипергомоцистеинемию. В одной из работ оценивалась связь некоторых маркеров костного метаболизма, включая СТХ-I, с маркерами воспаления и значениями МПК у женщин постменопаузального возраста [39]. В группе "Г-гипертензии" МПК в области поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости была значительно ниже, чем в группе остеопороза [39]. Концентрации СТХ-I, интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α) в группе "Г-гипертензии" были значительно выше, чем в группе остеопороза. Концентрации остеокальцина и PINP в группе "Г-гипертензии" были резко повышены. Концентрация СТХ-I положительно коррелировала с уровнем ИЛ-6 и ФНО-α и отрицательно коррелировала с концентрацией остеокальцина, PINP и значениями МПК в области поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости [39]. В своей работе авторы привели убедительные доказательства того, что эссенциальная гипертензия в сочетании с гипергомоцистеинемией может дополнительно усиливать активность остеокластов и экспрессию воспалительных факторов, что приводит к усугублению остеопороза.

Остеопонтин (OPN), известный также как секретируемый фосфопротеин, является ингибитором кальцификации. Уровень OPN может использоваться для ранней диагностики остеопороза у женщин в постменопаузе. Экспрессия OPN эндотелиальными и гладкомышечными клетками существенно повышается в участках кальцификации артерий. OPN усиливает резорбцию кости путем активации адгезии остеокластов, а также стимулирует высвобождение кальция из депо и угнетает функцию кристаллов гидроксиапатита за счет не-

посредственного связывания с ними. Кроме того, OPN стимулирует разрушение кристаллов фосфата кальция [40].

При АГ отмечается повышение экспрессии OPN. В экспериментальных исследованиях было показано, что экспрессия OPN может увеличиваться под действием ангиотензина II (АТ II), что отчасти может быть обусловлено увеличением продукции активных форм кислорода под действием АТ II [41]. OPN может играть важную роль в ремоделировании сосудов, вызванном АГ, и привлечении в стенки сосудов клеток воспалительного ряда. В работе на животных моделях (мыши) было показано, что инфильтрация сосудистой стенки макрофагами на раннем этапе развития АГ у OPN-/- мышцей выражена в меньшей степени, по сравнению с животными дикого типа [41]. Авторами было высказано предположение, что OPN может использоваться в качестве маркера ремоделирования артерий на фоне АГ. В то же время лечение блокаторами рецепторов АТ II и статинами способствовало значительному снижению уровня OPN в плазме [42].

Остеопротегерин (OPG) — растворимая молекула из суперсемейства рецепторов ФНО- α с плейотропным действием на костный метаболизм, эндокринную и иммунную системы. OPG ингибирует остеокластогенез путем связывания лиганда рецептора-активатора ядерного фактора κ B (RANKL); действуя как рецептор-ловушка, он конкурентно ингибирует взаимодействие RANKL с рецептором RANK. Ось OPG/RANKL/RANK также вовлечена в патогенез сердечной недостаточности. Авторы проанализировали связь между уровнем OPG и структурно-функциональными показателями миокарда по данным магнитно-резонансной томографии сердца [43]. Было показано, что концентрация OPG независимо связана с функцией ЛЖ у мужчин и женщин, а также с гипертрофией и концентрическим ремоделированием ЛЖ у мужчин в общей популяции [43].

Молекулярные механизмы взаимосвязи АГ и сниженной МПК

В ряде предыдущих исследований была выявлена сходная биологическая природа АГ и остеопении, в частности, оба заболевания отличает низкий уровень оксида азота, 25(ОН)-витамина D, кальция и недостаток витамина К. К общим патогенетическим звеньям обоих заболеваний также относят повышение уровня паратиреоидного гормона (ПТГ), АТ II и катехоламинов. У пациентов с АГ снижается всасывание кальция в кишечнике, увеличивается экскреция кальция с мочой и снижается концентрация 25(ОН)-витамина D в плазме, что способствует постоянной секреции ПТГ [12]. Устойчивое повышение уровня ПТГ способствует резорбции кости за счет усиления дифференцировки остеокластов. В экспериментальных исследованиях

на мышах было показано, что активация РААС ускоряет резорбцию костей, вызывает остеопороз и в конечном итоге может увеличить риск низкотравматических переломов.

Авторы высказали предположение, что активация РААС индуцирует развитие не только АГ, но и остеопении с микроструктурными нарушениями, напоминающими остеопороз [11]. Например, были выявлены значимые корреляции между активностью ренина и МПК у практически здоровых людей, что косвенно свидетельствует о вовлечении РААС в костный метаболизм [44]. В анализ были включены 373 пациента из семей африканского происхождения из исследования Tobago Family Health Study [44]. Повышенная концентрация ренина плазмы и уменьшение альдостерон-ренинового соотношения были ассоциированы с более высокой МПК в области костей с высоким содержанием трабекулярного компонента и более низким уровнем остеокальцина в семьях африканского происхождения. Интересно, что взаимосвязей между уровнем альдостерона плазмы и МПК не выявлено.

Кроме того, была установлена взаимосвязь между остеопорозом и циркадными колебаниями АД у женщин в постменопаузе [45]. Тремя ключевыми выводами данного исследования были следующие: 1) остеопороз чаще встречается у пациенток с недостаточным снижением АД в ночное время (тип суточной кривой АД "non-dipper"); 2) паттерн "non-dipper" чаще встречается у женщин со сниженной МПК в поясничном отделе позвоночника; 3) МПК в поясничном отделе позвоночника $<0,944$ г/см² является независимым фактором риска недостаточного снижения АД в ночное время. Авторы выдвинули гипотезу, что изменения в циркадных ритмах обмена костной ткани и АД могут выступать одним из ключевых патофизиологических механизмов развития АГ и снижения МПК у женщин в постменопаузе. В связи с этим важно подчеркнуть, что в физиологических условиях активность остеобластов и остеокластов в костях находится в равновесии, однако активность остеокластов усиливается в ночные часы. Сочетание недостаточного снижения АД в ночное время с усиленной потерей костной ткани может быть обусловлено несколькими механизмами. Во-первых, у пациентов с остеопорозом нарушен циркадный ритм секреции ПТГ. В норме более высокая концентрация ПТГ наблюдается в поздние утренние и ранние дневные часы, а минимальная — в ранние утренние часы [46]. В отличие от пациентов с нормальными показателями МПК, у пациентов со сниженной МПК уровень ПТГ достигает пиковых значений в период 02:00-11:00 ч утра. Во-вторых, у пациентов с остеопорозом отмечается снижение уровней мелатонина и грелина в плазме крови в ночное время [47]. Дан-

ные молекулы участвуют в регуляции АД и метаболизма костной ткани. Мелатонин способствует развитию остеобластов из мезенхимальных стволовых клеток, стимулирует дифференцировку и выживание остеобластов, а также подавляет дифференцировку остеокластов из гемопоэтических стволовых клеток. Грелин также обладает стимулирующим эффектом в отношении остеобластов и оказывает положительное влияние на МПК [48]. Снижение выработки данных пептидов может способствовать повышению АД и снижению активности остеобластов. В-третьих, у пациентов с суточной кривой АД "non-dipper" наблюдается гиперактивация симпатoadреналовой системы. Гиперактивация симпатической системы в ночное время, как известно, приводит к увеличению резорбции костной ткани и недостаточному снижению АД в ночное время [49]. Таким образом, приведенные выше механизмы доказывают наличие тесной связи между увеличением активности остеокластов и возникновением паттерна "non-dipper" в ночные часы у пациентов с АГ.

Заключение

В результате обзора публикаций, посвященных исследованиям взаимосвязи АГ и сниженной МПК, можно сделать вывод о высокой частоте ассоциации этих двух заболеваний, которая, по-видимому, обусловлена взаимным влиянием механизмов, ответственных за регуляцию АД и метаболизма костной ткани. В патогенез АГ могут быть вовлечены молекулы, участвующие в метаболизме костной ткани, в частности OPN, OPG, остеокальцин и др. В настоящее время их роль в генезе АГ изучена недостаточно, и пока рано говорить о том, какую ценность они могут представлять для научного сообщества и практикующих врачей в отно-

шении диагностики или лечения АГ, однако уже сейчас, зная о возможной ассоциации АГ со сниженной МПК не только у женщин в постменопаузе, целесообразно активно выявлять сниженную МПК у пациентов с АГ, в т.ч. и среднего возраста, поскольку наличие остеопении и/или остеопороза может оказывать дополнительное влияние на качество жизни и прогноз пациентов. Наиболее доступным и уже зарекомендовавшим себя методом выявления сниженной МПК является рентгеновская остеоденситометрия, однако, поскольку данное исследование не является скрининговым, могут быть предложены следующие шаги: 1) широкое использование уже упомянутого Алгоритма FRAX® для расчета риска низкотравматических переломов у пациентов с АГ, по результатам которого и будет приниматься решение о проведении ДРА; 2) ввиду того, что Алгоритм FRAX® имеет ограничение по возрасту (может применяться лишь с 40 лет), у более молодых пациентов проведение ДРА может быть предложено при подтверждении вторичного генеза АГ, т.к. многие заболевания, сопровождающиеся развитием АГ (хроническая болезнь почек различной природы, в т.ч. вследствие системных заболеваний соединительной ткани, СД 2 типа, тиреотоксикоз, эндо- и экзогенный гиперкортицизм, гиперальдостеронизм и пр.), ассоциированы также с прогрессирующим снижением МПК.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках гранта РНФ-БРФФИ: "Распространенность и факторы, ассоциированные с нарушениями костно-мышечного статуса, у пациентов молодого и среднего возраста с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени в российской и белорусской популяциях" (Проект № 23-45-10030; 2023-2025гг).

Литература/References

1. Belaya ZhE, Belova KYu, Biryukova EV, et al. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2021;24(2):4-47. (In Russ.) Беляя Ж. Е., Белова К. Ю., Бирюкова Е. В. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Остеопороз и остеопатии*. 2021;24(2):4-47. doi:10.14341/osteo12930.
2. Mikhailov EE, Benevolenskaya LI. Rukovodstvo po osteoporozu. Moscow: BINOM. Laboratoriya znaniy; 2003. (In Russ.) Михайлов Е. Е., Беневоленская Л. И. Руководство по остеопорозу. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2003.
3. Lesnyak OM, Ershova OB. Audit sostoyaniya problemy osteoporozu v stranakh Vostochnoy Evropy i Tsentral'noy Azii 2010. Naturaprint: International Osteoporosis Foundation (CH). 2011;14(2):3-6. (In Russ.) Лесняк О. М., Ершова О. Б. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и Центральной Азии 2010. Naturaprint: International Osteoporosis Foundation (CH); 2011;14(2):3-6. doi:10.14341/osteo201123-6.
4. Varacallo MA, Fox EJ, Paul EM, et al. Patients' response toward an automated orthopedic osteoporosis intervention program. *Geriatr Orthop Surg Rehabil*. 2013;4(3):89-98. doi:10.1177/2151458513502039.
5. Aldukhayel A. Prevalence and patterns of bone mineral density disorders among women in Buraidah, KSA. *J Taibah Univ Med Sci*. 2022;18(2):348-55. doi:10.1016/j.jtumed.2022.09.014.
6. Sarafrazi N, Wambogo EA, Shepherd JA. Osteoporosis or Low Bone Mass in Older Adults: United States, 2017-2018. *NCHS Data Brief*. 2021;(405):1-8.
7. Shatrugna V, Kulkarni B, Kumar PA, et al. Bone status of Indian women from a low-income group and its relationship to the nutritional status. *Osteoporos Int*. 2005;16(12):1827-35. doi:10.1007/s00198-005-1933-1.
8. Panahi N, Saeedi Moghaddam S, et al. Trend in global burden attributable to low bone mineral density in different WHO regions: 2000 and beyond, results from the Global Burden of Disease (GBD) study 2019. *Endocr Connect*. 2023;12(10):e230160. doi:10.1530/EC-23-0160.

9. Khoziainova NYu, Tsareva VM, Kurbasova YuV, et al. Reduction of mineral density of bone tissue as cardiovascular remodelling marker. *Pacific Medical Journal*. 2011;(4):58-61. (In Russ.) Хозяинова Н. Ю., Царева В. М., Курбасова Ю. В. и др. Снижение минеральной плотности костной ткани — маркер сердечно-сосудистого ремоделирования. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2011;(4):58-61.
10. McCloskey E, Rath J, Heijmans S, et al. Prevalence of FRAX risk factors and the osteoporosis treatment gap among women ≥ 70 years of age in routine primary care across 8 countries in Europe. *Arch Osteoporos*. 2022;17(1):20. doi:10.1007/s11657-021-01048-8.
11. Asaba Y, Ito M, Fumoto T, et al. Activation of renin-angiotensin system induces osteoporosis independently of hypertension. *J Bone Miner Res*. 2009;24(2):241-50. doi:10.1359/jbmr.081006.
12. Yang S, Nguyen ND, Center JR, et al. Association between hypertension and fragility fracture: a longitudinal study. *Osteoporos Int*. 2014;25(1):97-103. doi:10.1007/s00198-013-2457-8.
13. Cappuccio FP, Meilahn E, Zmuda JM, et al. High blood pressure and bone-mineral loss in elderly white women: a prospective study. *Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Lancet*. 1999;354(9183):971-5.
14. Tsuda K, Nishio I, Masuyama Y. Bone mineral density in women with essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2001; 14(7 Pt 1):704-7. doi:10.1016/s0895-7061(01)01303-6.
15. Al-Hariri M, Aldhafery B. Association of Hypertension and Lipid Profile with Osteoporosis. *Scientifica (Cairo)*. 2020; 2020: 7075815. doi:10.1155/2020/7075815.
16. Mussolino ME, Gillum RF. Bone mineral density and hypertension prevalence in postmenopausal women: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Ann Epidemiol*. 2006;16:395-9. doi:10.1016/j.annepidem.2005.06.051.
17. Javed F, Khan SA, Ayers EW, et al. Association of hypertension and bone mineral density in an elderly African American female population. *J Natl Med Assoc*. 2012;104(3-4):172-8. doi:10.1016/s0027-9684(15)30140-1.
18. Woo J, Kwok T, Leung J, et al. Dietary intake, blood pressure and osteoporosis. *J Hum Hypertens*. 2009;23(7):451-5. doi:10.1038/jhh.2008.156.
19. Hanley DA, Brown JP, Tenenhouse A, et al. Associations among disease conditions, bone mineral density, and prevalent vertebral deformities in men and women 50 years of age and older: cross-sectional results from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res*. 2003;18:784-90. doi:10.1359/jbmr.2003.18.4.784.
20. He B, Yin L, Zhang M, et al. Causal Effect of Blood Pressure on Bone Mineral Density and Fracture: A Mendelian Randomization Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:716681. doi:10.3389/fendo.2021.716681.
21. Yazici S, Yazici M, Korkmaz U, et al. Relationship between blood pressure levels and bone mineral density in postmenopausal Turkish women. *Arch Med Sci*. 2011;7(2):264-70. doi:10.5114/aoms.2011.22077.
22. Lidfeldt J, Holmdahl L, Samsioe G, et al. The influence of hormonal status and features of the metabolic syndrome on bone density: a population-based study of Swedish women aged 50 to 59 years. The women's health in the Lund area study. *Metabolism*. 2002;51(2):267-70. doi:10.1053/meta.2002.300001.
23. Mani K, Mani A. The significance of plasma collagen degradation products as biomarkers for advanced hypertensive heart disease. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2021;23(5):1017-9. doi:10.1111/jch.14205.
24. Querejeta R, Lopez B, Gonzalez A, et al. Increased collagen type I synthesis in patients with heart failure of hypertensive origin: relation to myocardial fibrosis. *Circulation*. 2004;110(10):1263-8.
25. Hassager C, Jensen L, Johansen J, et al. The carboxy-terminal propeptide of type I procollagen in serum as a marker of bone formation: the effect of nandrolone decanoate and female sex hormones. *Metabolism*. 1991;40:205-8. doi:10.1016/0026-0495(91)90176-W.
26. Eriksen EF, Charles P, Melsen F, et al. Serum markers of type I collagen formation and degradation in metabolic bone disease: correlation with bone histomorphometry. *J Bone Miner Res*. 1993;8:127-32. doi:10.1002/jbmr.5650080202.
27. Park SY, Ahn SH, Yoo JI, et al. Position Statement on the Use of Bone Turnover Markers for Osteoporosis Treatment. *J Bone Metab*. 2019;26(4):213-24. doi:10.11005/jbm.2019.26.4.213.
28. Feldbrin Z, Shargorodsky M. Bone remodelling markers in hypertensive patients with and without diabetes mellitus: link between bone and glucose metabolism. *Diabetes Metab Res Rev*. 2015; 31(7):752-7. doi:10.1002/dmrr.2668.
29. Fink HA, Litwack-Harrison S, Taylor BC, et al. Clinical utility of routine laboratory testing to identify possible secondary causes in older men with osteoporosis: the osteoporotic fractures in men (MrOS) study. *Osteoporos Int*. 2016;27:331-8.
30. Shimizu Y, Nakazato M, Sekita T, et al. Association between alkaline phosphatase and hypertension in a rural Japanese population: The Nagasaki Islands study. *J Physiol Anthropol*. 2013;32(1):10. doi:10.1186/1880-6805-32-10.
31. Webber M, Krishnan A, Thomas NG, et al. Association between serum alkaline phosphatase and C-reactive protein in the United States National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *Clin Chem Lab Med*. 2010;48(2):167-73. doi:10.1515/CCLM.2010.052.
32. Schutte R, Huisman HW, Malan L, et al. Alkaline phosphatase and arterial structure and function in hypertensive African men: the SABPA study. *Int J Cardiol*. 2013;167(5):1995-2001. doi:10.1016/j.ijcard.2012.05.035.
33. Lee JH, Lee JW, Lee YJ. The Relationship between Serum Alkaline Phosphatase and Arterial Stiffness in Korean Adults. *J Atheroscler Thromb*. 2019;26(12):1084-91. doi:10.5551/jat.48942.
34. Zhang Y, Li H, Xie D, et al. Positive Association Between Serum Alkaline Phosphatase and First Stroke in Hypertensive Adults. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:749196. doi:10.3389/fcvm.2021.749196.
35. Kunutsor SK, Apekey TA, Khan H. Liver enzymes and risk of cardiovascular disease in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Atherosclerosis*. 2014;236(1):7-17. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.06.006.
36. Hu Z, Yang K, Hu Z, et al. Determining the association between hypertension and bone metabolism markers in osteoporotic patients. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(24):e26276. doi:10.1097/MD.00000000000026276.
37. Bezerra dos Santos Magalhães K, Magalhães MM, Diniz ET, et al. Metabolic syndrome and central fat distribution are related to lower serum osteocalcin concentrations. *Ann Nutr Metab*. 2013;62(3):183-8. doi:10.1159/000342561.
38. Choi BH, Joo NS, Kim MJ, et al. Coronary artery calcification is associated with high serum concentration of undercarboxylated osteocalcin in asymptomatic Korean men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83(3):320-6. doi:10.1111/cen.12792.
39. Chen YN, Wei P, Yu Bs J. Higher concentration of serum C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen is positively related with inflammatory factors in postmenopausal women with H-type hypertension and osteoporosis. *Orthop Surg*. 2019; 11(6):1135-41. doi:10.1111/os.12567.

40. Kostina DA, Uspensky VE, Semenova DS, et al. Role of calcification in aortic degeneration. *Translational Medicine*. 2020;7(1):6-21. (In Russ.) Костина Д.А., Успенский В.Е., Семенова Д.С. и др. Молекулярные механизмы сосудистой кальцификации. *Трансляционная медицина*. 2020;7(1):6-21. doi:10.18705/2311-4495-2020-7-1-6-21.
41. Caesar C, Lyle AN, Joseph G, et al. Cyclic Strain and Hypertension Increase Osteopontin Expression in the Aorta. *Cell Mol Bioeng*. 2017;10(2):144-52. doi:10.1007/s12195-016-0475-2.
42. Lorenzen JM, Neunhöffer H, David S, et al. Angiotensin II receptor blocker and statins lower elevated levels of osteopontin in essential hypertension—results from the EUTOPIA trial. *Atherosclerosis*. 2010;209:184-8. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2009.09.009.
43. Omland T, Drazner MH, Ueland T, et al. Plasma osteoprotegerin levels in the general population: relation to indices of left ventricular structure and function. *Hypertension*. 2007;49(6):1392-8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.087742.
44. Kuipers AL, Kammerer CM, Pratt JH, et al. Association of Circulating Renin and Aldosterone With Osteocalcin and Bone Mineral Density in African Ancestry Families. *Hypertension*. 2016;67(5):977-82. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06837.
45. Çakmak T, Kadife İ, Ayhan E, et al. The relationship between osteoporosis and non-dipper hypertension in postmenopausal women. *J Health Sci Med*. 2023;6(5):898-904.
46. Nurullina GM, Akhmadullina GI, Maslova IS. Functional hypoparathyroidism: causes, pathogenesis, clinical significance in Bone tissue pathology. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2018;21(2):30-5. (In Russ.) Нуруллина Г.М., Ахмадуллина Г.И., Маслова И.С. Функциональный гипопаратиреоз: причины, патогенез, клиническое значение в патологии костной ткани. *Остеопороз и остеопатии*. 2018;21(2):30-5. doi:10.14341/osteo9962.
47. Liu J, Huang F, He HW. Melatonin effects on hard tissues: bone and tooth. *Int J Mol Sci*. 2013;14(5):10063-74. doi:10.3390/ijms140510063.
48. Costa JL, Naot D, Lin JM, et al. Ghrelin is an Osteoblast Mitogen and Increases Osteoclastic Bone Resorption In Vitro. *Int J Pept*. 2011;2011:605193. doi:10.1155/2011/605193.
49. Tosun A, Doğru MT, Aydın G, et al. Does autonomic dysfunction exist in postmenopausal osteoporosis? *Am J Phys Med Rehabil*. 2011;90(12):1012-9. doi:10.1097/PHM.0b013e31822dea1a.

Анализ предикторов, используемых в опросниках или анкетировании пациентов, с позиции прогностической эффективности в отношении риска госпитализации. Систематический обзор

Шепель Р. Н.^{1,2}, Демко В. В.¹, Гончаров М. В.¹, Лукьянов М. М.¹, Марцевич С. Ю.¹, Бернс С. А.¹, Драпкина О. М.^{1,2}

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ²ФГБОУ ВО "Российский университет медицины" Минздрава России. Москва, Россия

Одной из ключевых задач, стоящих перед врачебным сообществом и организаторами здравоохранения, является идентификация пациентов, имеющих высокий риск госпитализации, в т.ч. экстренной. В настоящее время применяются различные подходы получения информации о наличии у пациента тех или иных предикторов, ассоциированных с повышенным риском госпитализации, но нет единого мнения о том, какие из них наиболее эффективны.

Цель. Обобщение данных научных исследований, в которых анализировалось прогностическое значение различных предикторов, используемых в опросниках или анкетировании пациентов, ассоциирующихся с повышенным риском госпитализации.

Материал и методы. Проведен поиск полнотекстовых статей в 8 отечественных и зарубежных электронных библиографических базах данных (Scopus, PubMed, BMC Health Services Research, BMJ Research, Google Scholar, e-library, Oxford Academic, Wiley Online Library), опубликованных в период с 01.01.1993 по 01.01.2023гг и содержащих информацию об опросниках/анкетах, позволяющих оценить риск госпитализации у пациентов. Исследование реализовано в 4 этапа: 1 — поиск статей, по ключевым словам в электронных библиографических базах данных; 2 — исключение дубликатов; 3 — поиск полнотекстовых версий статей и их оценка на предмет соответствия критериям включения/невключения; 4 — анализ данных, систематизация предикторов госпитализации, используемых в опросниках.

Результаты. Всего из 28133 первично найденных публикаций к 4 этапу исследования допущены 13 полнотекстовых версий статей с описанием исследований, которые полностью соответствовали критериям включения/невключения и были внесены в окончательный анализ. Данные исследования были посвящены описанию 11 опросников, их модификации или апробации. В большинстве из найденных статей (53,8%) исследования были выполнены в США. При анализе опросников/анкет по оценке риска госпитализации, среди 61 установленных предикторов, наиболее часто в опросниках/анкетах использовались: "возраст ≥ 75 лет"; " ≥ 1 эпизода госпитализации в период от года до двух лет; предшествующих ответу на вопросы опросника/анкетированию"; "прием ≥ 5 рецептурных ле-

карственных препаратов"; "мужской пол"; "наличие в анамнезе сахарного диабета", и "удовлетворительная/неудовлетворительная самооценка здоровья". При более детальном анализе опросников/анкет по оценке риска годичной госпитализации среди лиц ≥ 65 лет установлено, что наиболее часто использовались следующие предикторы: "возраст ≥ 75 лет", " ≥ 1 эпизода госпитализации в период от года до двух лет перед заполнением опросника", а также "прием ≥ 3 рецептурных лекарственных препаратов".

Заключение. Обобщены фактические данные о предикторах, используемых в опросниках или анкетировании пациентов, которые ассоциируются с повышенным риском госпитализации. Необходимо проведение дополнительных исследований для валидации установленных предикторов в российской популяции, их причинно-следственной связи и поиска новых предикторов, оказывающих влияние на риск госпитализации среди населения трудоспособного и старше трудоспособного возраста.

Ключевые слова: госпитализация, опросники, анкетирование, предикторы госпитализации, мультиморбидность, полипрагмазия.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 23/04-2024

Рецензия получена 12/05-2024

Принята к публикации 18/05-2024



Для цитирования: Шепель Р. Н., Демко В. В., Гончаров М. В., Лукьянов М. М., Марцевич С. Ю., Бернс С. А., Драпкина О. М. Анализ предикторов, используемых в опросниках или анкетировании пациентов, с позиции прогностической эффективности в отношении риска госпитализации. Систематический обзор. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(5):4026. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4026. EDN FRKOHO

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: r.n.shepel@mail.ru

[Шепель Р. Н.* — в.н.с., к.м.н., зам. директора по перспективному развитию медицинской деятельности, руководитель отдела научно-стратегического развития первичной медико-санитарной помощи, доцент кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения, доцент кафедры терапии и профилактической медицины, ORCID: 0000-0002-8984-9056, Демко В. В. — с.н.с., врач-методист, аспирант кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения, ORCID: 0000-0002-0282-1983, Гончаров М. В. — эксперт, аспирант кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения, ORCID: 0009-0006-3667-712X, Лукьянов М. М. — к.м.н., руководитель отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, ORCID: 0000-0002-5784-4525, Марцевич С. Ю. — д.м.н., профессор, г.н.с., руководитель отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0002-7717-4362, Бернс С. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела изучения патогенетических аспектов старения, зав. кафедрой терапии и общей врачебной практики с курсом гастроэнтерологии ИПО, ORCID: 0000-0003-1002-1895, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, зав. кафедрой терапии и профилактической медицины, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Analysis of questionnaires from the perspective of hospitalization risk prediction. Systematic review

Shepel R. N.^{1,2}, Demko V. V.¹, Goncharov M. V.¹, Lukyanov M. M.¹, Martsevich S. Yu.¹, Berns S. A.¹, Drapkina O. M.^{1,2}

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

One of the key tasks facing the medical community and health professionals is the identification of patients at high risk of hospitalization, including emergency one. Currently, various approaches are used to obtain information about certain predictors in a patient that are associated with an increased hospitalization risk, but there is no consensus on which of them are most effective.

Aim. To summarize data from studies that has analyzed the prognostic value of various predictors used in questionnaires or patient surveys associated with an increased hospitalization risk.

Material and methods. We search for full-text articles in 8 Russian and foreign electronic databases (Scopus, PubMed, BMC Health Services Research, BMJ Research, Google Scholar, e-library, Oxford Academic, Wiley Online Library), published in the period from January 1, 1993 to January 1, 2023 and containing information about questionnaires on hospitalization risk prediction. The study was carried out in 4 following stages: 1 — search for articles using keywords in electronic databases; 2 — duplicate elimination; 3 — search for full-text versions of articles and their assessment for compliance with inclusion/exclusion criteria; 4 — data analysis, systematization of hospitalization predictors used in questionnaires.

Results. In total, out of 28133 initial publications, 13 full-text papers describing studies that fully met the inclusion/exclusion criteria were admitted to stage 4 and were included in the final analysis. These studies were devoted to the description of 11 questionnaires, their modification or testing. The majority of the articles found (53,8%) were conducted in the United States. When analyzing questionnaires to assess the hospitalization risk, among 61 identified predictors, the following were most often used in questionnaires: "age ≥ 75 years"; " ≥ 1 hospitalization within one to two years preceding filling out the questionnaire"; "taking ≥ 5 prescription medications"; "male sex"; "history of diabetes", and "satisfactory/unsatisfactory self-perceived health status". A more detailed analysis of questionnaires to assess the

risk of one-year hospitalization among people ≥ 65 years old found that the following predictors were most often used: "age ≥ 75 years", " ≥ 1 hospitalization in the period from one to two years before filling out the questionnaire", and "taking ≥ 3 prescription medications".

Conclusion. Evidence is summarized on predictors used in questionnaires on hospitalization risk assessment. Additional research is needed to validate established predictors in the Russian population, their cause-and-effect relationship, and to search for novel predictors influencing the hospitalization risk among the working age and post-working age population.

Keywords: hospitalization, questionnaires, hospitalization predictors, multimorbidity, polypharmacy.

Relationships and Activities: none.

Shepel R. N.* ORCID: 0000-0002-8984-9056, Demko V. V. ORCID: 0000-0002-0282-1983, Goncharov M. V. ORCID: 0009-0006-3667-712X, Lukyanov M. M. ORCID: 0000-0002-5784-4525, Martsevich S. Yu. ORCID: 0000-0002-7717-4362, Berns S. A. ORCID: 0000-0003-1002-1895, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: r.n.shepel@mail.ru

Received: 23/04-2024

Revision Received: 12/05-2024

Accepted: 18/05-2024

For citation: Shepel R. N., Demko V. V., Goncharov M. V., Lukyanov M. M., Martsevich S. Yu., Berns S. A., Drapkina O. M. Analysis of questionnaires from the perspective of hospitalization risk prediction. Systematic review. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(5):4026. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4026. EDN FRKOH

АГ — артериальная гипертензия, ВВП — внутренний валовый продукт, ДН — диспансерное наблюдение, ЗНО — злокачественные новообразования, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛП — лекарственные препараты, НЛР — нежелательные лекарственные реакции, ПМСП — первичная медико-санитарная помощь, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЭМК — электронная медицинская карта, ACSC — Ambulatory Care Sensitive Conditions (состояния, чувствительные к амбулаторному лечению), ASSI — Assistenza Socio-Sanitaria in Italia, CARS — The Community Assessment Risk Screen, EARLI — Emergency Admission Risk Likelihood Index, GPSS — Geriatric Postal Screening Survey, PFP — Physical frailty phenotype, PRA — Probability of Repeated Admissions, RISC — Risk Instrument for Screening in the Community, VES — Vulnerable Elders Survey.

Введение

Первичная медико-санитарная помощь (ПМСП) является основой системы оказания медицинской помощи в Российской Федерации (РФ) и включает в себя мероприятия по профилактике, диагностике, лечению заболеваний и состояний, медицинской реабилитации, наблюдению за течением беременности, формированию здорового образа жизни и санитарно-гигиеническому просвещению населения¹. Оказание врачебной ПМСП гражданам в возрасте ≥ 18 лет осуществляется по территориально-участковому принципу врачами-терапевтами, врачами-терапевтами

участковыми и врачами общей практики (семейными врачами)².

Одной из ключевых функций врача-терапевта является проведение диспансерного наблюдения (ДН) за пациентами с заболеваниями и/или состояниями по профилю "терапия" и контроль эффективности мероприятий в рамках ДН³. Действующий Порядок проведения ДН за взрослыми содержит 44 хронических заболевания, функциональных рас-

¹ Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 28.12.2022) "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" (с изм. и доп., вступ. в силу с 11.01.2023).

² Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 15 мая 2012г № 543н "Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи взрослому населению" (с изменениями и дополнениями).

³ Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 21 марта 2017г № 293н "Об утверждении профессионального стандарта "Врач-лечебник (врач-терапевт участковый)".

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Своевременная медицинская помощь на этапе первичной медико-санитарной помощи влияет на снижение риска госпитализации пациентов с АСКС (Ambulatory Care Sensitive Conditions, состояниями, чувствительными к амбулаторному лечению). С учетом предсказуемости большей части случаев госпитализаций, актуален поиск методов их предотвращения, таких как разработка и апробация инструментов скрининга, основанных на прогностической эффективности предикторов повышенного риска госпитализации.

Что добавляют результаты исследования?

- Проанализированы фактические данные о предикторах, ассоциируемых с повышенным риском госпитализации.
- Определены условия, при которых методы опроса/анкетирования могут применяться для разработки инструментов при оказании помощи на этапе первичной медико-санитарной помощи. Выявлены преимущества и недостатки этих методов.

Key messages

What is already known about the subject?

- Timely care in primary health care reduces the hospitalization risk in patients with ambulatory care sensitive conditions. Taking into account the predictability of most hospitalization cases, it is relevant to search for prevention methods, such as the development and testing of screening tools based on the prognostic effectiveness of hospitalization risk predictors.

What might this study add?

- Evidence on predictors associated with increased hospitalization risk was assessed.
- The conditions under which questionnaires can be used to develop tools in primary health care settings have been identified. The advantages and disadvantages of these methods are revealed.

стройств, иных состояний, при наличии которых врачом-терапевтом участковым устанавливается ДН, для каждого из которых определены рекомендуемая периодичность, необходимый объем обследований и целевые показатели здоровья⁴. Качественно организованное ДН направлено, в частности, на снижение числа госпитализаций, в т.ч. по экстренным медицинским показаниям, в связи с обострением или осложнениями заболеваний, по поводу которых лица находятся под ДН, и достижением более высоких показателей не только медицинской и социальной, но и экономической эффективности. По данным ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России в РФ в 2016г:

- прямые затраты, обусловленные 4-мя группами хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) (сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), сахарным диабетом (СД) 2 типа, злокачественными новообразованиями (ЗНО)), составили 430,6 млрд руб.; совокупный экономический ущерб 4-х групп ХНИЗ составил 3,3 трлн руб. (3,9% валового внутреннего продукта (ВВП)) [1];
- совокупный экономический ущерб, ассоциированный с артериальной гипертензией (АГ), составил 869936 млн руб. (1% ВВП России) [2].

Анализируя данную информацию, следует принимать во внимание тот факт, что оказание медицинской помощи на стационарном этапе — один из наиболее ресурсо- и рискованных секторов здравоохранения [3]. Так, по данным отчета за 2021г Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР) — The Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), в 2019г 53% от расходов системы здравоохранения в РФ были направлены на стационарное лечение⁵.

Предсказуемый характер большей части случаев госпитализаций обуславливает научно-исследовательский интерес к поиску эффективных способов их предотвращения. Увеличивается число данных о том, что большая часть пациентов, которым оказывается медицинская помощь в стационарных условиях, — это пациенты с заболеваниями, при которых эффективное оказание медицинской помощи на этапе ПМСП может снизить риск госпитализации⁶. В частности, достаточно много исследований посвящено состояниям, чувствительным к амбулаторному лечению — АСКС (Ambulatory Care Sensitive Conditions). АСКС — это

⁴ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 марта 2022г № 168н "Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми" (с изменениями и дополнениями).

⁵ OECD (2021), Health at a Glance 2021: OECD Indicators, OECD Publishing, Paris. doi: 10.1787/ae3016b9-en.

⁶ Hutt R. Case-managing long-term conditions: what impact does it have on the treatment of older people? https://archive.kingsfund.org.uk/concern/published_works/000034706?locale=es#?cv=0.

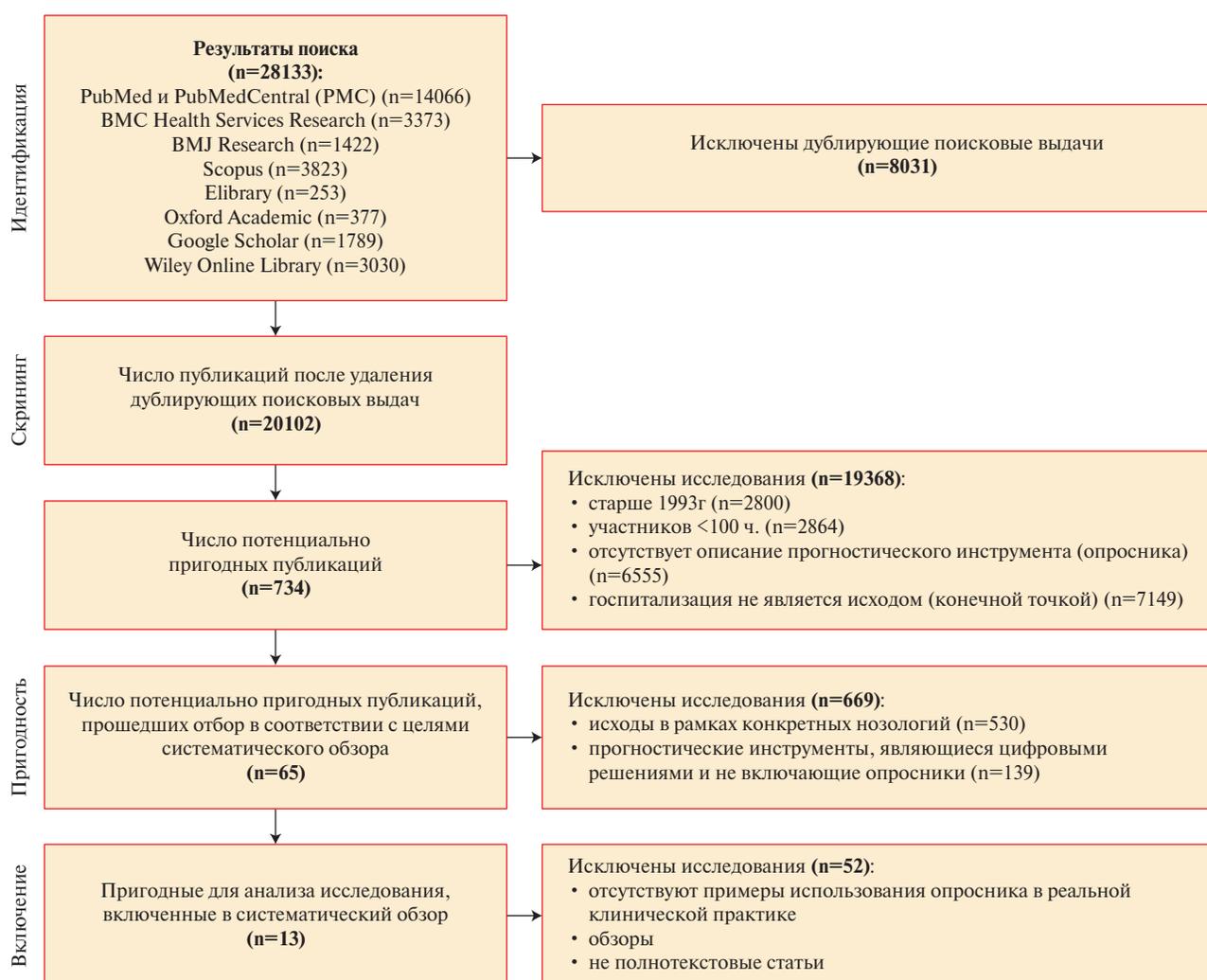


Рис. 1 Дизайн исследования.

заболевания и состояния, при которых своевременная и эффективная медицинская помощь, оказанная на амбулаторном этапе, может оказать влияние на снижение риска госпитализации, развития осложнений и обострений заболеваний [4]. Номенклатура ACSC достаточно хорошо описана в научной литературе, при этом следует отметить, что ввиду различных факторов (географические, социально-демографические и др.) перечень заболеваний для каждой отдельной страны будет индивидуальным [5].

Одной из ключевых задач, стоящих перед врачебным сообществом и организаторами здравоохранения различных стран, является идентификация пациентов, имеющих высокий риск госпитализации, и разработка мер, которые способны этот риск уменьшить. В настоящее время доступны различные подходы получения информации о наличии у пациента тех или иных предикторов, ассоциированных с повышенным риском госпитализации, но единого мнения о том, какие из них наиболее эффективны, нет.

Цель работы — обобщение опубликованных данных научных исследований о предикторах, ассоциируемых с повышенным риском госпитализации, используемых в опросниках или анкетировании пациентов.

Материал и методы

Исследование было реализовано в 4 этапа.

1 этап — поиск статей в отечественных и зарубежных электронных библиографических базах данных (ЭББД). Обзор и обобщение фактических данных выполнялись в период 01.09.2023–15.12.2023гг. Для основного поиска источников использовались 8 ЭББД: Scopus, PubMed, BMC Health Services Research, BMJ Research, Google Scholar, e-library, Oxford Academic, Wiley Online Library. Поиск осуществлялся по ключевым английским словам и их русским аналогам: risk assessment of emergency admission, questionnaire of emergency admission, probability of repeated admission, risk prediction of emergency admission, repeated admission, validity of emergency admission, predictive validity of emergency admission, screening tool for admission

prediction, экстренная госпитализация, повторная госпитализация, внеплановая госпитализация, опросники госпитализаций, оценка риска, системы оценки риска, прогностические модели оценки риска.

Критерии включения:

- пациенты/популяция: без ограничений;
- число участников: ≥ 100 человек;
- страна проведения: без ограничений;
- дизайн исследования: рандомизированное контролируемое исследование; клиническое исследование (нерандомизированное); когортное исследование; исследование случай-контроль; перекрестное исследование; до-после исследования; сравнительное исследование; оценочное исследование (воздействие, процесс, экономическое); качественное исследование; обзор; систематический обзор; метаанализ; правительственный/технический отчет;
- способ получения информации о наличии у участников исследования предикторов риска госпитализации: опрос/анкетирование пациентов;
- язык публикации: русский, английский;
- дата публикации: 01.01.1993-01.01.2023;
- наличие в полнотекстовой версии статьи:
 - сведений об участниках (количество, возраст, критерии включения/невключения в исследование);
 - сведений о предикторах госпитализации;
 - сведений о способах оценки и примененных методах статистического анализа, а также полученных результатах, позволяющих оценить эффективность прогностического инструмента;
 - сведений о прогнозируемом исходе: госпитализация.

Критерии не включения:

- обзор литературы, продолжающиеся исследования на момент включения, протоколы исследований или рецензии, редакционные статьи или редакционные комментарии, материалы конференций, статьи, опубликованные до 01.01.1993 или после 01.01.2023 и написанные не на английском/русском языке;
- исследования, в которых изучались исходы у группы пациентов в рамках конкретных заболеваний/состояний;
- опросники/анкеты, содержащие предикторы, продемонстрировавшие прогностическую эффективность в ходе исследования, но не апробированные в реальной клинической практике.

2 этап — исключение дубликатов. Названия и аннотации материалов, полученных на 1 этапе, были проверены и оценены на предмет релевантности двумя членами исследовательской группы, которые исключили дубликаты;

3 этап — поиск полнотекстовых версий статей и оценка на предмет соответствия критериям включения/невключения. Два члена исследовательской

группы извлекли полные тексты потенциально релевантных публикаций и проанализировали на предмет соответствия критериям включения/невключения.

4 этап — анализ данных, систематизация предикторов госпитализации, используемых в опросниках/анкетах.

Результаты и обсуждение

Исследования, соответствующие установленным критериям

Схема реализации стратегии поиска публикаций представлена на рисунке 1.

Всего из 28133 первично найденных публикаций к 4 этапу исследования допущены 13 полнотекстовых версий статей с описанием исследований, которые полностью соответствовали критериям включения/невключения и были внесены в окончательный анализ (таблица 1, см. Приложение (в электронном виде)).

Большинство (5 из 13 статей), исследований были выполнены в США, 3 в Великобритании, 3 в Ирландии, 2 в Италии. Примечательно, что нами не было идентифицировано ни одного исследования, удовлетворяющего критериям включения/невключения работ, выполненных в РФ. Кроме того, важно отметить, что не было найдено статей, опубликованных за период 2017-2023гг, полностью соответствующих критериям включения/невключения, что, вероятно, связано со стремительным развитием цифровизации систем здравоохранения и всеобщим внедрением электронных медицинских карт (ЭМК), а также с появлением новых методологий обработки данных. В число таких подходов входят машинное обучение, рекурсивное разбиение, а также другие современные статистические методы (динамический сетевой анализ и др.), которые обеспечивают более глубокий анализ и понимание факторов, способствующих риску госпитализации, и позволяют более точно идентифицировать пациентов с риском неблагоприятных исходов. Так, отдельные исследования, посвященные применению алгоритмов искусственного интеллекта и методов машинного обучения, показали, что для прогнозирования повторной госпитализации вне зависимости от причины в течение 30 дней модели машинного обучения демонстрируют большую эффективность, чем традиционные прогностические модели [6, 7]. Отдельные исследования также отмечают позитивный экономический эффект от вторичного использования клинических данных из ЭМК для повышения прогностической эффективности существующих методов скрининга, основанных на традиционных статистических методах с применением логистической регрессии без значительных затрат на первичный сбор данных [8]. Эти изменения отражают переход от прежнего подхода, основанного на прямом сборе

данных через опросы и анкетирование, к использованию обширных и комплексных данных, доступных через ЭМК. В результате наблюдается уменьшение количества исследований, опирающихся исключительно на методы опроса для создания прогностических инструментов.

Систематизация данных об исследованиях, описанных в статьях

При анализе 13 публикаций, допущенных к 4 этапу исследования, установлено, что они посвящены описанию 11 опросников, их модификации или апробации:

- Assistenza Socio-Sanitaria in Italia (ASSI);
- Emergency Admission Risk Likelihood Index (EARLI);
- Geriatric Postal Screening Survey (GPSS);
- Mailed Survey to Predict Hospital Admission;
- Physical frailty phenotype (PFP);
- Probability of Repeated Admissions (PRA);
- Risk Instrument for Screening in the Community (RISC);
- Sherbrooke Questionnaire;
- The Community Assessment Risk Screen (CARS);
- Vulnerable Elders Survey (VES);
- Исследование "Development of a method to identify seniors at high risk for high hospital utilization".

Число пациентов, принявших участие в исследованиях, варьировало от 862 до 8367 человек (таблица 1, см. Приложение (в электронном виде)) [9-21]. Примечательно, что ни одно из исследований не было направлено на поиск предикторов риска госпитализаций среди лиц трудоспособного возраста — в основном объектами анализа были лица старше трудоспособного возраста: в одном из исследований возраст участников составил ≥ 60 лет, в 6-и — ≥ 65 лет, в 2-х — ≥ 70 лет, в 2-х — ≥ 75 лет, в 1-м — ≥ 71 года, в 1-м — ≥ 81 год (таблица 1, см. Приложение (в электронном виде)). Таким образом, опросники нуждаются в последующем тестировании у пациентов других возрастных групп, чтобы убедиться, что их использование релевантно не только для пожилого населения.

Систематизация данных о предикторах госпитализации

Метод опроса/анкетирования может применяться в управлении рисками медицинской деятельности и лежать в основе разработки инструментов, сопровождающих процесс принятия и выполнения управленческих решений, направленных на повышение качества оказания медицинских услуг и безопасность пациента [22]. Наряду с административными данными, традиционно демонстрирующими высокую прогностическую валидность, характер данных, используемых в опросниках/анкетах, позволяет руководителям в сфере здравоохранения разрабатывать и внедрять программы повышения

качества жизни и доступности медицинских услуг для населения, а страховым организациям — определять более гибкие и эффективные планы страхования. Доступность и быстрота проведения оценки риска госпитализации для врачей первичного звена, специалистов со средним медицинским образованием или не имеющих профильного образования лиц, осуществляющих уход за пожилыми людьми, также будет являться преимуществом.

По результатам данных, полученных в настоящем исследовании, всего в отобранных для анализа статьях число исследуемых предикторов риска госпитализации составило 124. Общее число предикторов, по которым доказана прогностическая связь с риском госпитализации — 61 (таблица 2, см. Приложение (в электронном виде)). Частота упоминания в опросниках/анкетах предикторов, наличие которых оказывает влияние на увеличение риска госпитализации, представлена на рисунке 2 (см. Приложение (в электронном виде)). Наиболее часто упоминались такие предикторы, как возраст ≥ 75 лет (65%) и ≥ 1 эпизода госпитализации в период от года до двух лет (65%), предшествующих ответу на вопросы опросника/анкетированию. В 54,5% упоминались следующие предикторы, ассоциируемые с повышением риска госпитализации: прием ≥ 5 рецептурных лекарственных препаратов (ЛП), мужской пол, наличие в анамнезе СД и удовлетворительная/неудовлетворительная самооценка здоровья.

Вместе с тем, принимая во внимание возраст участников исследований и связь обозначенных предикторов с риском госпитализации в определенный период, мы проанализировали частоту упоминания тех или иных предикторов, встречающихся в опросниках, предназначенных для лиц в возрасте ≥ 65 лет. Из 11 прогностических инструментов, 7 (PRA, VES, CARS, EARLI, RISC, GPSS, PFP) позволяют оценить риск госпитализации в течение года на основании ответов на вопросы опросника. Перечень предикторов, показавших в этих инструментах наибольшую прогностическую эффективность, представлен в таблице 3 (см. Приложение (в электронном виде)). В частности, во всех обозначенных опросниках упоминались такие предикторы, как возраст ≥ 75 лет, ≥ 1 эпизода госпитализации в период от года до двух лет перед заполнением опросника, а также прием ≥ 3 рецептурных ЛП.

Таким образом, одним из основных предикторов, ассоциируемых с увеличением риска госпитализации, служит возраст ≥ 75 лет. Сходные данные получены в ряде научных исследований, выполненных в нашей стране. В частности, Шляфер С. И. установлено, что в 2019г в РФ частота госпитализации среди лиц старше трудоспособного возраста была в 1,7 раза выше, чем среди взрослых трудоспособного возраста (28,6 на 100 тыс. населения и 16,95 на 100 тыс. населения, соответственно), при

этом за 2012–2019 гг частота госпитализации пациентов старше трудоспособного возраста увеличилась с 27,36 до 28,6 на 100 тыс. населения соответствующего возраста, в то время, как для взрослых трудоспособного возраста она уменьшилась с 19,39 до 16,95 на 100 тыс. населения соответствующего возраста [23]. Интересно, что наиболее высокие показатели частоты госпитализации пациентов старше трудоспособного возраста в 2019 г пришлось на терапевтические (4,76 на 100 тыс. населения соответствующего возраста), кардиологические (2,94), хирургические (2,93) и неврологические (2,62) койки. Мадьяновой В. В. и др. в 2021 г при анализе оказанной медицинской помощи лицам старше трудоспособного возраста в круглосуточных стационарах Московской области, определено, что наибольшее количество случаев госпитализации на 1 тыс. застрахованных приходится на мужчин и женщин в возрасте 75–79 лет (1 место по частоте), 80–84 лет (2 место), 85–89 лет (3 место), 70–74 лет (4 место), 65–69 лет (5 место) [24]. Кроме того, авторами установлено, что как среди мужчин, так и среди женщин в возрасте 75–79 лет отмечен наибольший уровень 1-кратной и 2-кратной госпитализации по профилю "кардиология" в течение года, в сравнении с лицами других возрастных групп. Таким образом, становится очевидным, что структура госпитализации смещена в сторону лиц старше трудоспособного возраста, что еще раз подтверждает необходимость более детального изучения возможностей системы здравоохранения, связанных с качественным оказанием медицинской помощи с учетом гериатрических особенностей госпитализируемых лиц.

Немаловажным является и мультиморбидность пациентов старше трудоспособного возраста, распространенность которой значительно увеличивается после 65 лет [25]. Наиболее частые сочетания двух ССЗ у пациентов в возрасте ≥ 65 лет: АГ+гиперлипидемия (57,2%), АГ+ИБС (36,8%), АГ+СД (32,7%), ИБС+гиперлипидемия (31,3%); трех ССЗ у пациентов в возрасте ≥ 65 лет: АГ+ИБС+гиперлипидемия (35,8%), АГ+гиперлипидемия+СД (31,7%), АГ+СД+ИБС (21,5%). Перечисленные выше данные подтверждают результаты исследования СОФИТ (Госпитальный Регистр многопрофильного медицинского центра), выполненного на базе Тульской областной клинической больницы, в который были включены 21783 пациентов (средний возраст $51,8 \pm 16,2$ года), госпитализированных в 2021 г [26]: среди включенных в регистр пациентов 65,7% были с ССЗ (наиболее часто регистрировались АГ, ИБС и хроническая сердечная недостаточность (ХСН), из них 38,2% пациентов — с кардиоваскулярной мультиморбидностью (≥ 2 ССЗ) и 84,4% — пациенты с ССЗ и/или другой хронической патологией терапевтического профиля, при этом ≥ 2 заболеваний установлены у 61,4%

пациентов, а ≥ 3 у 41,2% пациентов. Чаще у больных с кардиоваскулярной патологией имели место СД (в 4,3 раза), ХОБЛ (в 2,5 раза), ожирение (в 2,4 раза) и хроническая болезнь почек (ХБП) (в 1,9 раза). В целом, по данным регистра СОФИТ, в 2021 г 20% были госпитализированы >2 раз в течение года. Заслуживают внимания и данные исследования ТЕРРА (Амбулаторно-поликлинический Регистр многопрофильного медицинского центра), созданного на базе многопрофильного клиничко-диагностического центра, входящего в состав ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, в который были включены 32264 пациента с различной патологией (средний возраст $43,9 \pm 15,3$ года). При этом мультиморбидность в виде сочетания сердечно-сосудистой и некардиальной патологии имела место у 96,8% больных с ССЗ и у 52,3% пациентов с некардиальными заболеваниями [27].

Увеличение с возрастом числа заболеваний (мультиморбидность) у отдельного пациента приводит к назначению большого числа ЛП (полипрагмазии). Единого общепринятого определения полипрагмазии в медицинской литературе не существует, однако некоторые авторы классифицируют полипрагмазию на малую (одновременное назначение 2–4 ЛП), большую (одновременное назначение 5–9 ЛП) и чрезмерную (одновременное назначение ≥ 10 ЛП) [28]. Вместе с тем, по данным отдельных исследований, полипрагмазия у лиц в возрасте 60–69 лет встречается в 7,4–28,6%, в возрасте ≥ 80 лет в 18,6–51,8% вне зависимости от пола [29]. Вероятно, связь количества принимаемых ЛП и риска госпитализации имеет многофакторную природу и служит следствием:

- несоблюдения преемственности, согласованности и обоснованности при назначении ЛП;
- медицинских ошибок при назначении ЛП;
- низкой частоты оценки прогноза лекарственных взаимодействий и нежелательных лекарственных реакций (НЛР): при приеме ≤ 5 ЛП частота НЛР не превышает 5%, при использовании ≥ 6 ЛП риск НЛР возрастает до 25% [30];
- низкого уровня контроля приверженности к терапии;
- низкого учета физиологических особенностей пожилых людей при назначении ЛП (ферментативная активность печени, чувствительность рецепторов, особенности водно-электролитного баланса, скорости клубочковой фильтрации и пр.).

Кроме того, в литературе имеются данные, свидетельствующие о связи полипрагмазии и старческой астении, падениями, физическим состоянием, когнитивными расстройствами. Однако причинно-следственная связь этих явлений в ряде случаев остается дискутабельной [30].

Вместе с тем, даже с учетом относительно высокой прогностической точности отдельных инстру-

ментов скрининга, только на основании результатов опроса сложно достоверно определить клинический профиль пациента, попавшего в группу риска, и оценить релевантную степень оказания медицинской помощи. Попадание в группу высокого риска — результат комбинации нескольких предикторов, и с точки зрения планирования клинико-диагностических мероприятий и назначения пациенту плана лечения опросник может являться эффективным инструментом при условии, что интерпретация результатов позволит оценить, какой именно из факторов риска внес наибольший вклад в наступление неблагоприятного исхода для конкретного пациента.

Авторы исследований, в которых были приведены данные об эффективности опросников, направляемых по почте пожилым людям для самостоятельного заполнения, фиксируют более низкий процент ответов в сравнении с опросом пожилых людей непосредственно на дому при помощи интервьюеров. И хотя результаты исследований, проведенных с небольшим количеством участников, идентичны аналогичным исследованиям с большим охватом населения, эффективность самостоятельного заполнения может быть поставлена под сомнение, поскольку такой метод опроса не соответствует основным принципам и задачам ПМСП по разработке и предоставлению услуг, нацеленных на достижение всеобщего медицинского обслуживания. В то же время, привлечение интервьюеров к процедуре прохождения опроса создает дополнительные ресурсные и финансовые издержки, что противоречит целям разработки и внедрения опросников, призванных сократить расходы на медицинское обслуживание пожилых людей при госпитализации и последующем нахождении в стационаре. Если опрос выполняется лицом, не имеющим профильного медицинского образования, это может снизить надежность данных на выходе. Данная проблема представляется особенно актуальной в случае прохождения опроса пожилыми людьми, которые, в т.ч., могут страдать когнитивными нарушениями. Сравнение надежности и прогностической достоверности данных, полученных в результате опроса врачом или средним медицинским персоналом, и самостоятельным прохождением опроса пациентом, представляется актуальной темой для будущих исследований.

Среди иных ограничений методик опроса/анкетирования следует отметить: в вопросах не ис-

пользуются точные медицинские термины, в связи с чем ответ зависит от уровня восприятия, эрудиции и образования человека, отвечающего на вопросы анкеты; опросники/анкеты применимы только для лиц определенной возрастной группы и нуждаются в последующем тестировании, чтобы убедиться, что их использование допустимо среди лиц иных возрастных групп; предвзятость ответов, поскольку лица, отрицательно отвечающие на вопросы анкеты, могут относиться к группам очень высокого риска; опросник построен на основании данных пациентов, проживающих в определенных странах, в связи с чем их использование в других странах требует дополнительного анализа и валидации; в ряде исследований отмечалась небольшая выборка, состоящая из пожилых людей, чьи показатели здоровья заведомо хуже в сравнении с лицами трудоспособного возраста.

Заключение

При анализе опросников/анкет по оценке риска госпитализации, среди 61 установленных предикторов, наиболее часто использовались "возраст ≥ 75 лет", " ≥ 1 эпизода госпитализации в период от года до двух лет, предшествующих ответу на вопросы опросника/анкетированию", "прием ≥ 5 рецептурных ЛП", "мужской пол", "наличие в анамнезе СД" и "удовлетворительная/неудовлетворительная самооценка здоровья". При более детальной оценке опросников/анкет по оценке риска годичной госпитализации среди лиц ≥ 65 лет наиболее часто использовались следующие предикторы: "возраст ≥ 75 лет", " ≥ 1 эпизода госпитализации в период от года до двух лет перед заполнением опросника", а также "прием ≥ 3 рецептурных ЛП". При оценке риска госпитализации среди лиц пожилого возраста важно оценивать мультиморбидность и полипрагмазию. Последняя, в свою очередь, в ряде исследований демонстрирует связь с большинством предикторов госпитализации. Необходимо проведение дополнительных исследований для валидации установленных предикторов в российской популяции, их причинно-следственной связи и поиска новых факторов, оказывающих влияние на повышение риска госпитализации среди трудоспособного и старше трудоспособного населения.

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

Литература/References

1. Kontsevaya AV, Myrzamatova AO, Mukaneeva DK, et al. The economic burden of main non-communicable diseases in the Russian Federation in 2016. Russian Journal of Preventive Medicine. 2019;22(6):18-23. (In Russ.) Концевая А. В., Мырзаматова А. О., Муканеева Д. К. и др. Экономический ущерб от основных хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации в 2016 году. Профилактическая медицина. 2019;22(6):18-23. doi:10.17116//profmed20192206118.
2. Balanova YuA, Kontsevaya AV, Myrzamatova AO, et al. Economic damage associated with excess salt intake of Russian people in

2016. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(4):62-8. (In Russ.) Баланова Ю. А., Концевая А. В., Мырзаматова А. О. и др. Экономический ущерб, ассоциированный с избыточным потреблением соли в Российской Федерации в 2016 году. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(4):62-8. doi:10.15829/1728-8800-2019-4-62-68.
3. Kolsanov AV, Suslin SA, Vavilov AV, et al. Prevention of time risks, medical and economic costs during planned hospitalization in a multidisciplinary hospital. Russian Journal of Preventive Medicine. 2021;24(7):117-22. (In Russ.) Колсанов А. В., Суслин С. А., Вавилов А. В. и др. Профилактика рисков временных, медицинских и экономических затрат при плановой госпитализации в многопрофильный стационар. Профилактическая медицина. 2021;24(7):117-22. doi:10.17116/profmed202124071117.
 4. Sarmiento J, Rocha JMV, Santana R. Defining ambulatory care sensitive conditions for adults in Portugal. BMC Health Serv Res. 2020;20(1):754. doi:10.1186/s12913-020-05620-9.
 5. Duminy L, Ress V, Wild E-M. Complex community health and social care interventions - Which features lead to reductions in hospitalizations for ambulatory care sensitive conditions? A systematic literature review. Health policy (Amsterdam, Netherlands). 2022;126(12):1206-25. doi:10.1016/j.healthpol.2022.10.003.
 6. Frizzell JD, Liang L, Schulte PJ, et al. Prediction of 30-Day All-Cause Readmissions in Patients Hospitalized for Heart Failure: Comparison of Machine Learning and Other Statistical Approaches. JAMA Cardiol. 2017;2(2):204-9. doi:10.1001/jamacardio.2016.3956.
 7. Zhang Z, Qiu H, Li W, Chen Y. A stacking-based model for predicting 30-day all-cause hospital readmissions of patients with acute myocardial infarction. BMC Med Inform Decis Mak. 2020;20(1):335. doi:10.1186/s12911-020-01358-w.
 8. Costa AP, Hirdes JP, Bell CM, et al. Derivation and validation of the detection of indicators and vulnerabilities for emergency room trips scale for classifying the risk of emergency department use in frail community-dwelling older adults. J Am Geriatr Soc. 2015;63(4):763-9. doi:10.1111/jgs.13336.
 9. Boult C, Dowd B, McCaffrey D, et al. Screening elders for risk of hospital admission. J Am Geriatr Soc. 1993;41(8):811-7. doi:10.1111/j.1532-5415.1993.tb06175.x.
 10. Wagner JT, Bachmann LM, Boult C, et al. Predicting the risk of hospital admission in older persons-validation of a brief self-administered questionnaire in three European countries. J Am Geriatr Soc. 2006;54(8):1271-6. doi:10.1111/j.1532-5415.2006.00829.x.
 11. Wallace E, McDowell R, Bennett K, et al. External validation of the Probability of repeated admission (Pra) risk prediction tool in older community-dwelling people attending general practice: a prospective cohort study. BMJ Open. 2016;6(11):e012336. doi:10.1136/bmjopen-2016-012336.
 12. Walker L, Jamrozik K, Wingfield D. The Sherbrooke Questionnaire predicts use of emergency services. Age Ageing. 2005;34(3):233-7. doi:10.1093/ageing/afi020.
 13. McGee HM, O'Hanlon A, Barker M, et al. Vulnerable older people in the community: relationship between the Vulnerable Elders Survey and health service use. J Am Geriatr Soc. 2008;56(1):8-15. doi:10.1111/j.1532-5415.2007.01540.x.
 14. Shelton P, Sager MA, Schraeder C. The community assessment risk screen (CARS): identifying elderly persons at risk for hospitalization or emergency department visit. Am J Manag Care. 2000;6(8):925-33. PMID: 11186504.
 15. Lyon D, Lancaster GA, Taylor S, et al. Predicting the likelihood of emergency admission to hospital of older people: development and validation of the Emergency Admission Risk Likelihood Index (EARLI). Fam Pract. 2007;24(2):158-67. doi:10.1093/fampra/cml069.
 16. Freedman JD, Beck A, Robertson B, et al. Using a mailed survey to predict hospital admission among patients older than 80. J Am Geriatr Soc. 1996;44(6):689-92. doi:10.1111/j.1532-5415.1996.tb01833.x.
 17. Giampiero M, Roti L, Corsini G, et al. Screening of older community-dwelling people at risk for death and hospitalization: the Assistenza Socio-Sanitaria in Italia project. J Am Geriatr Soc. 2007;55(12):1955-60. doi:10.1111/j.1532-5415.2007.01446.x.
 18. Reuben DB, Keeler E, Seeman TE, et al. Development of a method to identify seniors at high risk for high hospital utilization. Med Care. 2002;40(9):782-93. doi:10.1097/00005650-200209000-00008.
 19. O'Caioimh R, Gao Y, Svendrovski A, et al. Screening for markers of frailty and perceived risk of adverse outcomes using the Risk Instrument for Screening in the Community (RISC). BMC Geriatr. 2014;14(104). doi:10.1186/1471-2318-14-104.
 20. Alessi CA, Josephson KR, Harker JO, et al. The yield, reliability, and validity of a postal survey for screening community-dwelling older people. J Am Geriatr Soc. 2003;51(2):194-202. doi:10.1046/j.1532-5415.2003.51058.x.
 21. Enrico M, Profili F, Di Bari M, et al. Postal screening can identify frailty and predict poor outcomes in older adults: longitudinal data from INTER-FRAIL study. Age Ageing. 2016;45(4):469-74. doi:10.1093/ageing/afw048.
 22. Devan K, Englander H, Salanitro A, et al. Risk prediction models for hospital readmission: a systematic review. JAMA. 2011;306(15):1688-98. doi:10.1001/jama.2011.1515.
 23. Shlyifer SI. The hospital medical care support of individuals older than able-bodied age in the Russian Federation. Problemi socialnoi gigieni, zdravookhraneniya i istorii meditsini. 2021;29(2):238-44. (In Russ.). Шляфер С. И. Оказание стационарной медицинской помощи лицам старше трудоспособного возраста в Российской Федерации. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2021;29(2):238-44. doi:10.32687/0869-866X-2021-29-2-238-244.
 24. Madyanova VV, Orlov SA, Lisovskiy DA. Assessing the consumption of specialized medical care by people over working age in the Moscow region. Medical Technologies. Assessment and Choice. 2021;43(3):64-73. (In Russ.) Мадьянова В. В., Орлов С. А., Лисовский Д. А. Оценка показателей потребления специализированной медицинской помощи лицами старше трудоспособного возраста в Московской области. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2021;43(3):64-73. doi:10.17116/medtech20214303164.
 25. 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.
 26. Loukianov MM, Gomova TA, Savishceva AA, et al. RegiStry Of the multiFaceted medical cenTer (SOFIT): the main tasks, development, and the first results. The Russian Journal of Preventive Medicine. 2023;26(6):46-54. (In Russ.) Лукьянов М. М., Гомова Т. А., Савищева А. А. и др. Регистр многопрофильного медицинского центра (СОФИТ): основные задачи, опыт создания и первые результаты. Профилактическая медицина. 2023;26(6):46-54. doi:10.17116/profmed20232606146.

27. Lukyanov MM, Andreenko EYu, Smirnov AA, et al. Outpatient-Polyclinic Register of the Multidisciplinary Medical Center (TERRA): general characteristics and first results. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(6):3598. (In Russ.) Лукьянов М. М., Андреевко Е. Ю., Смирнов А. А. и др. Амбулаторно-поликлинический регистр многопрофильного медицинского центра (ТЕРРА): общая характеристика и первые результаты. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(6):3598. doi:10.15829/1728-8800-2023-3598.
28. Sychev DA, Otdelenov VA, Krasnova NM, et al. Polypragmasy: A clinical pharmacologist's view. *Terapevticheskii arkhiv*. 2016;88(12):94-102. (In Russ.) Сычев Д. А., Отделенов В. А., Краснова Н. М. и др. Полипрагмазия: взгляд клинического фармаколога. *Терапевтический архив*. 2016;88(12):94-102. doi:10.17116/terarkh2016881294-102.
29. Hovstadius B, Hovstadius K, Åstrand B, et al. Increasing polypharmacy — an individual-based study of the Swedish population 2005-2008. *BMC Clin Pharmacol*. 2010;10(16). doi:10.1186/1472-6904-10-16.
30. Martsevich SYu, Kutishenko NP, Lukina Yu, et al. Polypharmacy: definition, impact on outcomes, need for correction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(3):254-63. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Лукина Ю. В. и др. Полифармация: определение, влияние на исходы, необходимость коррекции. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(3):254-63. doi:10.20996/1819-6446-2023-2924.

Таблица 1

Характеристика 13 исследований, включенных в исследование на этапе 4

№	Авторы, год, ссылка	Страна	Число участников (пациентов)	Возраст участников лет	Конечные точки	Общее число исследуемых предикторов, ед.	Общее число предикторов, показавших наибольшую прогностическую значимость, р-значение	Способы оценки (AUC, 95% ДИ, чувствительность, специфичность), р-значение
1	Boult C, Dowd V, McCaffrey D, et al., 1993 [9]	США	5 920	70+	Госпитализация в течение 4 лет	28	8	AUC 0,61
2	Wagner JT, Waschmann LM, Boult C, et al., 2006 [10]	Германия, Великобритания, Новая Зеландия	1) 6924 2) 6946	60+ 65+	1) Госпитализация в течение года 2) >6 эпизодов посещений врача в течение года	9	9	1) AUC 0,64 2) AUC 0,68
3	Wallace E, McDowell R, Bennett K, et al., 2016 [11]	Ирландия	862	70+	Госпитализация в течение года	10	8	AUC 0,67
4	Walker L, Jamrozik K, Wingfield D, 2005 [12]	Велико-британия	2307	75+	1) Госпитализация в течение 2 лет; 2) Посещение отделения неотложной помощи в течение 2 лет	6	5	Возраст: С каждым дополнительным годом возраста риск увеличивался на 8% (95% ДИ: 6-10) Нарушения памяти: OR 1,41 (95% ДИ: 1,14-1,75) 3+ ЛП: OR 1,65 (95% ДИ: 1,34-2,02) ≥1 посещения отделения неотложной помощи: OR 4,67 (95% ДИ: 3,50-6,22) ≥1 эпизода экстренной госпитализации: OR 3,66 (95% ДИ: 2,52-5,31)
5	McGee HM, O'Hanlon A, Barker M, et al., 2008 [13]	Ирландия	2033	65+	Риск обращения за медицинской помощью в течение года: 1) Госпитализация; 2) Посещение врача; 3) Обращение за неотложной помощью	13	13	VES ≥ 3 балла: 1) Чаще госпитализировались (21 vs 12%, p<0,05) 2) Чаще посещали врача общей практики (6,7 vs 4 визита, p<0,001) 3) Чаще обращались за неотложной помощью (17 vs 8%, p<0,05)
6	Shelton P, Sager MA, Schraeder C, 2000 [14]	США	1465	65+	1) Госпитализация в течение года 2) Посещение отделения неотложной помощи в течение года	14	3	1) AUC 0,74 2) AUC 0,67
7	Lyon D, Lancaster GA, Taylor S, et al., 2007 [15]	Велико-британия	3032	75+	Госпитализация в течение года	20	6	AUC 0,69

Таблица 1. Продолжение

№	Авторы, год, ссылка	Страна	Число участников (пациентов)	Возраст участников лет	Конечные точки	Общее число исследуемых предикторов, ед.	Общее число предикторов, показавших наибольшую прогностическую значимость, ед.	Способы оценки (AUC, 95% ДИ, чувствительность, специфичность), р-значение
8	Freedman JD, Beck A, Robertson B, et al. 1996 [16]	США	3746	81+	Госпитализация в течение 4,5 мес.	25	4	AUC 0,63
9	Mazzaglia G, Roti L, Corsini G, et al., 2007 [17]	Италия	5396	65+	1) Госпитализация в течение 15 мес. 2) Смерть в течение 15 мес.	13	7	Модель 1: Смерть через 15 мес.: AUC 0,75 Госпитализация через 15 мес.: AUC 0,60 Модель 2: Смерть через 15 мес.: AUC 0,75 Госпитализация через 15 мес.: AUC 0,67
10	Reuben DB, Keeler E, Seeman TE, et al., 2002 [18]	США	5138	71+	Госпитализация 2+ раз в течение следующих 3 лет	21	10	AUC 0,68
11	O'Saoimh R, Gao Y, Svendrovski A, et al., 2014 [19]	Ирландия	1604	65+	1) Помещение в учреждение соц. защиты в течение года 2) Госпитализация в течение года 3) Смерть в течение года	14	10	1) AUC 0,70 2) AUC 0,61 3) AUC 0,70
12	Alessi CA, Josephson KR, Harker JO, et al., 2003 [20]	США	2382	65+	Госпитализация в течение года	38	11	AUC (для каждого предиктора): Падения: AUC 0,78 Недержание мочи: AUC 0,78 Депрессия: AUC 0,71 Ограничения функциональных возможностей: AUC 0,68 Когнитивные нарушения: AUC 0,48
13	Mossello E, Profili F, Di Bari M, et al., 2016 [21]	Италия	8367	70+	Смерть в течение года. Обращение за неотложной помощью в течение года. Госпитализация в течение года	11	6	AUC 0,77. Чувствительность 75%. Специфичность 69%

Примечание: AUC — Area Under Curve, OR — odds ratio (отношение шансов), VES — Vulnerable Elders Survey, ДИ — доверительный интервал, ЛП — лекарственные препараты.

Таблица 2

Предикторы, указывающие на высокий риск госпитализации в течение года после заполнения опросника

		Прогностические инструменты						
		PRA	VES	CARS	EARLI	RISC	GPSS	PFП
— предиктор был включен в финальную версию опросника								
— предиктор не был включен								
Предиктор включен в 7 опросников								
№	Предикторы							
1	Возраст 75+							
2	≥1 эпизода госпитализации в период от года до 2 последних лет							
3	Прием ≥3 рецептурных лекарственных препаратов							
Предиктор включен в 6 опросников								
4	≥1 затруднений в выполнении базовых функций повседневной жизнедеятельности (IADL/ADL)							
5	Удовлетворительная или неудовлетворительная самооценка здоровья							
Предиктор включен в 4 опросника								
6	Когнитивные нарушения, в т.ч. нарушения памяти							
Предиктор включен в 3 опросника								
7	Мужской пол							
Предиктор включен в 2 опросника								
8	Наличие хронических заболеваний ⁷							
9	Падения в анамнезе за последние 6 мес.							
10	≥1 затруднений в выполнении физической активности (шкала PCS опросника SF-36)							
Предиктор включен в 1 опросник								
11	Наличие лица, осуществляющего уход за пациентом							
12	Отсутствие лица, осуществляющего уход за пациентом							
13	≥6 посещений врача общей практики за последний год							
14	≥5 баллов Индекс коморбидности RxRisk-V							
15	≥2 баллов Индекс коморбидности Чарлсона							
16	≥ 5 баллов Клиническая шкала старческой астении Роквуда Clinical Frailty Scale (CFS)							
17	Коморбидность: ≥2 сопутствующих заболеваний							
18	Нарушения зрения							
19	Нарушения равновесия							
20	Непреднамеренное снижение веса (>3 кг за последний год)							
21	Недержание (мочи и/или кала) в анамнезе							
22	Постоянное ощущение боли							
23	Депрессия (шкалы HADS и CES-D)							
24	Инсульт в анамнезе							

Примечание: ЗНО — злокачественные новообразования, ИБС ишемическая болезнь сердца, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ADL — Activities of Daily Living, ASSI — Assistenza Socio-Sanitaria in Italia, CARS — The Community Assessment Risk Screen, CES-D — Center for Epidemiologic Studies Depression Scale, EARLI — Emergency Admission Risk Likelihood Index, GPSS — Geriatric Postal Screening Survey, HADS — Hospital Anxiety and Depression Scale, PCS — Physical Component Summary, PFP — Physical frailty phenotype, PRA — Probability of Repeated Admissions, RISC — Risk Instrument for Screening in the Community, SF-36 — Short Form Health Survey, VES — Vulnerable Elders Survey.

⁷ ССЗ (ИБС, СН) — PRA, СД — PRA, ЗНО, ХОБЛ — CARS.

Таблица 3

Сводная таблица предикторов, разработанных или протестированных для прогнозирования госпитализации на основании использования анкетирования/опроса пациентов⁸

Прогностический инструмент	Предикторы												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Публикация													
Возраст, лет													
>65													
>75													
75-84													
>85													
Пол													
Мужской													
Женский													
Представитель небелой расы													
0-6 лет образования													
<\$10000 годового дохода													
Безработный на момент заполнения анкеты													
Семейный статус													
Женат/замужем													
Не женат/не замужем													
Проживание в одиночестве													
Общая оценка собственного здоровья													
Прекрасное													
Очень хорошее													
Хорошее													
Удовлетворительное													
Неудовлетворительное/слабое													
Наличие лица, осуществляющего уход за пациентом													
Наличие													
Отсутствие													
Потребность в посторонней помощи при выполнении базовых функций повседневной жизнедеятельности (ADLs)													
Есть потребность													
Нет потребности													
Наличие в анамнезе следующих заболеваний/состояний													
ИБС													
Инфаркт миокарда													
Наличие в анамнезе сахарного диабета													
ЦВЗ													
АГ													

⁸ <https://org.gnicpm.ru/wp-content/uploads/2024/04/tablicza-prediktorov.pdf>.

Таблица 3. Продолжение

Прогностический инструмент	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Публикация	Probability of Repeated Admissions (PRA)			Sherbrooke Questionnaire	Vulnerable Elders Survey (VES)	The Community Assessment Risk Screen (CARS)	Emergency Admission Risk Likelihood Index (EARLI)	Mailed Survey to Predict Hospital Admission	Assistenza Socio-Sanitaria in Italia (ASSI)	N/A	Risk Instrument for Screening in the Community (RISC)	Geriatric Postal Screening Survey (GPSS)	PFP
Онкологические заболевания	█					█	█						
Артриты/Ревматизм	█												
Нарушения зрения						█							█
Нарушения слуха	█												
Нарушения равновесия													
Непреднамеренное снижение веса (>3 кг за последний год)									█			█	
Недержание (мочи и/или кала)	█											█	
Проблемы с мочевым пузырем						█							
Постоянное ощущение боли												█	
Когнитивные нарушения, в т.ч. нарушения памяти (≥10 баллов по шкале АМТ-10)	█			█			█				█	█	█
Любые ССЗ						█	█						
Застойная сердечная недостаточность						█	█						
Трофические язвы нижних конечностей							█						
Заболевания периферических сосудов							█						
Депрессия (шкалы HADS и CES-D)							█			█		█	
Инсульт						█	█						
ХОБЛ						█				█			
Другие БОД							█	█					
Выпадение прямой кишки (ректальный пролапс)							█	█					
Перелом шейки бедра										█			
Информация о хронических заболеваниях										█			
≥1 эпизода госпитализации													
В течение предыдущих 6 мес.										█			
В течение предыдущего года	█	█	█	█		█	█	█			█		
В течение последних 2 лет	█	█	█	█		█	█	█			█		
Посещения врача общей практики													
Любое n= посещений врача общей практики за последние 6 мес.													
≥6 посещений врача общей практики за последний год	█	█	█	█									
≥1 эпизода посещения отделения неотложной помощи													
В течение предыдущих 6 мес.								█					
В течение предыдущего года				█									
Койко-дни													
>14 койко-дней за предыдущий год	█												
Койко-дни с ограничением активности (без указания числа)			█			█							
Время пребывания в больнице			█			█							
Снижение активности за последний год	█												
Улучшение состояния здоровья за последний год	█												

Таблица 3. Продолжение

Прогностический инструмент	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Публикация	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1+ лет с момента последнего посещения врача	1	2											
Услуги сестринского ухода за последний год	1	2						8	9	10			
Ограничение функциональных возможностей	1	2						8	9			12	13
Анамнез падений													
Падение в последние 3-6 мес.							7	8	9			12	13
>1 падений за последний год	1	2					7	8					
Индекс коморбидности RxRisk-V, число баллов													
0			3	4									
1-2			3	4									
3-4			3	4									
≥5			3	4									
Индекс коморбидности Чарлсона													
0													
1-2											11	12	
2-3											11	12	
3-6											11	12	
6+											11	12	
Вакцинация от гриппа последней зимой							7	8					
Прием рецептурных лекарственных препаратов													
≥3			3	4	5							12	13
≥4			3	4	5		7	8				12	13
≥5			3	4	5		7	8	9	10	11	12	13
Петлевые диуретики			3	4							11		
Коморбидность: ≥2 сопутствующих заболеваний											11		
Подвергался ограблению или нападению за последние 3 мес.								8	9				
Пережил тяжелую утрату близких													
За последние 6 мес.							7	8					
За последний год							7	8					
Вопросы из Опросника статуса здоровья (Health Status Questionnaire, HSQ)													
Общая оценка самочувствия						6	7	8			10		
Оценка физического здоровья						6	7	8			10		
Оценка психического здоровья						6	7	8			10		
Оценка боли						6	7	8			10		
Оценка энергичности/усталости						6	7	8			10		
Когнитивный дефицит (по Опроснику SPMSQ)													
Переезд в течение последнего года											10		
Хорошо ли ладите с близкими?											10		
Удовлетворенность нынешним местом проживания											10		

Таблица 3. Продолжение

Прогностический инструмент	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Публикация	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Прием ≥1 горячей еды в течение дня													
Использование приспособлений для ходьбы													
Да													
Нет													
Нужна помощь в прохождении опросника													
Затруднения в выполнении определенных видов физической активности (PCS SF-36)													
Наклоняться/присесть/стоять на коленях													
Поднимать или переносить предметы весом до 4,5 кг													
Вытягивать руки выше плеч													
Писать или взаимодействовать с мелкими предметами													
Пройти расстояние ≥400 м													
Выполнение среднетяжелой работы по дому (мытьё полов, окон и др.)													
Затруднения в выполнении базовых функций повседневной жизнедеятельности (IADL/ADL)													
Совершать покупки													
Выполнять легкую работу по дому													
Распоряжаться своими финансами													
Готовить пищу													
Принимать пищу													
Пользоваться телефоном													
Возможность самостоятельно выходить из дома													
Возможность самостоятельно принять душ													
Ходить в туалет													
Одеваться													
Передвигаться по комнате													
0-1 положительный ответ на вопросы IADL/ADL													
2-3 положительных ответа на вопросы IADL/ADL													
4-6 положительных ответов на вопросы IADL/ADL													
Индекс Бартел для оценки ADL (<20 баллов)													
Клиническая шкала старческой астении Роквуда Clinical Frailty Scale (CFS) (>5 баллов)													
Индекс массы тела													
Курение сигарет, n (%)													
САД													
ДАД													

Таблица 3. Продолжение

Прогностический инструмент	Инструменты													
	Probability of Repeated Admissions (PRA)			Sherbrooke Questionnaire Vulnerable Elders Survey (VES)		The Community Assessment Risk Screen (CARS)		Emergency Admission Risk Likelihood Index (EARLI)		Mailed Survey to Predict Hospital Admission		Assistenza Socio-Sanitaria in Italia (ASSI)		N/A
Публикация	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
ЧСС														
Наличие пролежней														

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, БОД — болезни органов дыхания, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЦВЗ — цереброваскулярные заболевания, ЧСС — частота сердечных сокращений, АМТ-10 — Abbreviated Mental Test, PCS — Physical Component Summary, SF-36 — Short Form Health Survey, HADS — Hospital Anxiety and Depression Scale, CES-D — Center for Epidemiologic Studies Depression Scale, IADL/ADL — затруднения в выполнении базовых функций повседневной жизнедеятельности.

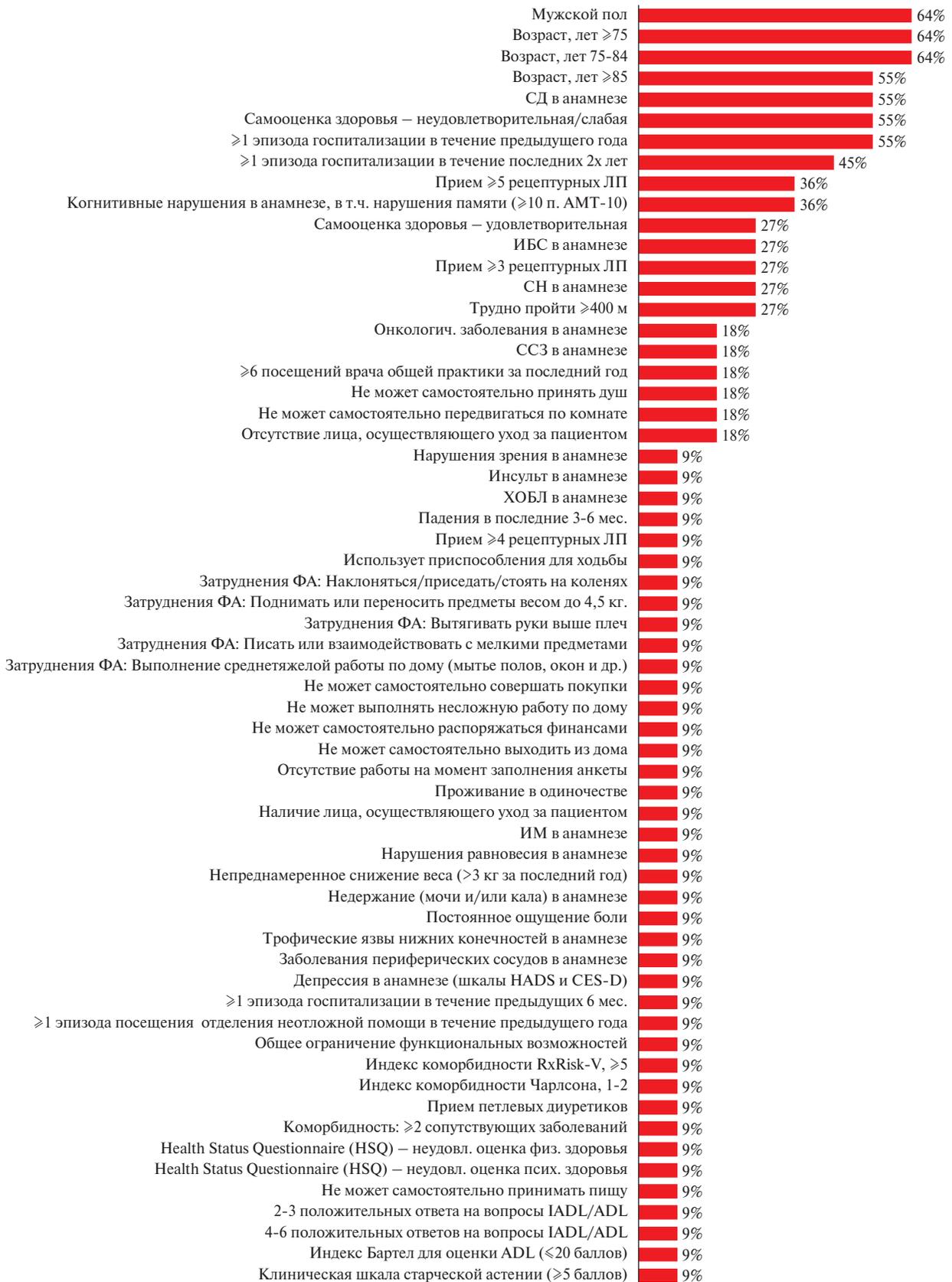


Рис. 2 Частота упоминания предикторов в 11 прогностических инструментах (опросниках/анкетировании).

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛП — лекарственные препараты, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СН — сердечная недостаточность, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ФА — физическая активность, ADL — Activities of Daily Living, АМТ-10 — Abbreviated Mental Test, CES-D — Center for Epidemiologic Studies Depression Scale, HADS — Hospital Anxiety and Depression Scale, HSQ — Health Status Questionnaire, IADL — Instrumental Activities of Daily Living.

Стартовый правильно

на каждом этапе диабетического континуума

Преимущества Глюкофаж® Лонг по сравнению с метформином немедленного высвобождения:



Улучшение контроля гликемии^{2,3}



Удобство применения – прием всего 1 раз в сутки^{1,3}



Лучшая переносимость⁴



Победитель в номинации «Сахароснижающий препарат с обширной доказательной базой»⁵

ГЛЮКОФАЖ® ЛОНГ
метформин пролонгированного высвобождения

Профилактика и лечение диабета и его осложнений на всех этапах диабетического континуума³



Чтобы ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата Глюкофаж Лонг®, отсканируйте QR-код или перейдите по ссылке:
<http://analytics.qr-codes.com/?id=22642>

Информация для специалистов здравоохранения

СД 2 типа — сахарный диабет 2 типа, ГПН — глюкоза плазмы натощак, HbA1c — гликированный гемоглобин (%), ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

1. Timmins P et al. Clin. Pharmacokinet. 2005; 44 (7): 721–729. 2. Derosa G, et al. Drug Design, Development and Therapy. 2017;11:1481–1488. 3. Инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов Глюкофаж® Лонг 500 мг (ЛПС-002098/10), 750 мг (ЛП-000509) и 1000 мг (ЛП-002396). 4. Blonde L et al. Curr. Med. Res. Opin. 2004; 20:565–72. 5. Russia Pharma Awards 2020 от 15.12.2020 (Премия в области фармации) 1-ое место в номинации «Сахароснижающий препарат с обширной доказательной базой».

000 «Мерк»; 115054, Москва, ул. Валуевая, д. 35
Тел.: +7(495) 937-33-04, факс: +7(495) 937-33-05; www.merck.ru

RU-GLUPL-00270
Реклама

MERCK