

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>

№ 9, 2024

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Российское общество профилактики
неинфекционных заболеваний

Российское
кардиологическое общество

Национальный медицинский
исследовательский центр
терапии и профилактической
медицины

Научно-практический
рецензируемый
медицинский журнал

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

Журнал с открытым доступом

Журнал включен в Перечень ведущих научных
журналов и изданий ВАК, K1

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: 07.10.2024

Цена свободная

©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Основан в 2002 г.
Том 23 9'2024

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)
Явлов И. С. (Москва, Россия)

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

Комаров А. Л. (Москва, Россия)
Концевая А. В. (Москва, Россия)
Томас Люшер (Лондон, Великобритания)
Мамедов М. Н. (Москва, Россия)
Марцевич С. Ю. (Москва, Россия)
Небиеридзе Д. В. (Москва, Россия)
Недогода С. В. (Волгоград, Россия)
Ойроткинова О. Ш. (Москва, Россия)
Пекка Пуска (Хельсинки, Финляндия)
Подзолков В. И. (Москва, Россия)
Редько М. В. (Краснодар)
Скрипкинова 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)

Абдуганиева 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, Protopopovsky 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 9'2024

Editor-In-Chief

Oxana M. Drapkina (Moscow, Russia)

Deputy Chief Editors

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

Editorial Board

Senior editor

Victoria A. Metelskaya (Moscow, Russia)

Executive Secretary

Natalia P. Kutishenko (Moscow, Russia)

Content Editors

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

Maria V. Avksentieva (Moscow, Russia)
Josef S. Alpert (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. Grinshteyn (Ekaterinburg, Russia)
Albert S. Galyavich (Kazan, Russia)
Maria G. Glezer (Moscow, Russia)
Vladimir M. Gorbunov (Moscow, Russia)
Yuri I. Grinshteyn (Krasnoyarsk, Russia)
Olga N. Dzhirova (Moscow, Russia)
Anna M. Kalinina (Moscow, Russia)
Zhanna D. Kobalava (Moscow, Russia)

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

Professional education

Deputy Chief Editor

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

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

Editorial office

Editorial Assistant

Yulia V. Minina (Moscow, Russia)

Proofreader

Chekrygina L. L. (Moscow, Russia)

Managing editors

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

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

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

Содержание

Вступительное слово

Оригинальные статьи

Артериальная гипертензия

Исмаилова М. А., Афанасьева А. Д., Гарбузова Е. В., Шрамко В. С., Симонова Г. И., Герасименко О. Н., Шпагина Л. А., Имаева А. Э., Баланова Ю. А., Рагино Ю. И.

Распространенность артериальной гипертензии среди мужского населения 35-74 лет г. Новосибирска

Афанасьев С. А., Попова А. А., Реброва Т. Ю., Манукян М. А., Личикаки В. А., Рюмишина Н. И., Муслимова Э. Ф., Зюбанова И. В., Солонская Е. И., Хунхинова С. А., Скомкина И. А., Мордовин В. Ф., Фальковская А. Ю.

Маркеры симпатической активности у больных резистентной артериальной гипертензией при дисфункции почек

Легочная гипертензия

Березина А. В., Злобина И. С., Гончарова Н. С., Симакова М. А., Лапшин К. Б., Моисеева О. М. Кардиопульмональное нагрузочное тестирование у пациентов с прекапиллярной легочной гипертензией, имеющих неблагоприятный прогноз

Факторы риска

Кавешников В. С., Трубачева И. А., Кузьмичкина М. А., Ваизов В. Х.

Факторы, ассоциированные с кальцинозом каротидных артерий в общей популяции трудоспособного возраста

Гафаров В. В., Громова Е. А., Гагулин И. В., Максимов В. Н., Гафарова А. В.

Взаимосвязь личностной тревожности и генов, ассоциированных с нарушением пищевого поведения, у женщин 45-64 лет

Эпидемиология и профилактика

Карамнова Н. С., Капустина А. В., Куценко В. А., Швабская О. Б., Баланова Ю. А., Евстифеева С. Е., Имаева А. Э., Котова М. Б., Максимов С. А., Муromтсева Г. А., Кулакова Н. В., Калачикова О. Н., Черных Т. М., Белова О. А., Артамонова Г. В., Гринштейн Ю. И., Либис Р. А., Ротарь О. П., Трубачева И. А., Ефанов А. Ю., Шальнова С. А., Драпкина О. М.

Привычки питания и риск смерти от всех причин во взрослой популяции. Результаты 6-летнего проспективного наблюдения за когортой исследования ЭССЕ-РФ

Клиника и фармакотерапия

Сайпудинова К. М., Ускач Т. М., Шария М. А., Устюжанин Д. В., Терещенко С. Н.

Обратное ремоделирование миокарда по данным магнитно-резонансной томографии сердца на фоне применения дапаглифлозина у пациентов с сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий

Contents

Address to the readers

Original articles

Arterial hypertension

Ismailova M. A., Afanasyeva A. D., Garbuzova E. V., Shramko V. S., Simonova G. I., Gerasimenko O. N., Shpagina L. A., Imaeva A. E., Balanova Yu. A., Ragino Yu. I.

Hypertension prevalence among the male population aged 35-74 years in Novosibirsk

Afanasyev S. A., Popova A. A., Rebrova T. Yu., Manukyan M. A., Lichikaki V. A., Ryumshina N. I., Muslimova E. F., Zyubanova I. V., Solonskaya E. I., Khunkhinova S. A., Skomkina I. A., Mordovin V. F., Falkovskaya A. Yu.

Sympathetic activity markers in patients with resistant hypertension with renal dysfunction

Pulmonary hypertension

Berezina A. V., Zlobina I. S., Goncharova N. S., Simakova M. A., Lapshin K. B., Moiseeva O. M. Cardiopulmonary exercise testing in patients with precapillary pulmonary hypertension with an unfavorable prognosis

Risk factors

Kaveshnikov V. S., Trubacheva I. A., Kuzmichkina M. A., Vaizov V. Kh.

Factors associated with carotid artery calcification in the general working-age population

Gafarov V. V., Gromova E. A., Gagulin I. V., Maksimov V. N., Gafarova A. V.

Relationship between personal anxiety and genes associated with eating disorders in women aged 45-64

Epidemiology and prevention

Karamnova N. S., Kapustina A. V., Kutsenko V. A., Shvabskaya O. B., Balanova Yu. A., Evstifeeva S. E., Imaeva A. E., Kotova M. B., Maksimov S. A., Muromtseva G. A., Kulakova N. V., Kalachikova O. N., Chernykh T. M., Belova O. A., Artamonova G. V., Grinshtein Yu. I., Libis R. A., Rotar O. P., Trubacheva I. A., Efanov A. Yu., Shalnova S. A., Drapkina O. M.

Dietary habits and all-cause mortality risk in the adult population. Results of a 6-year prospective follow-up of the ESSE-RF study cohort

Clinic and pharmacotherapy

Saipudinova K. M., Uskach T. M., Sharia M. A., Ustyuzhanin D. V., Tereshchenko S. N.

Reverse myocardial remodeling according to cardiac magnetic resonance imaging in patients with heart failure and atrial fibrillation receiving dapagliflozin

Клинический случай

Васильев Д. К., Араблинский Н. А., Шукуров Ф. Б.,
Фещенко Д. А., Талиуридзе М. Т., Шаноян А. С.

Первый опыт имплантации биорезорбируемого
стента нового поколения молодому пациенту
с ишемической болезнью сердца. Клинический
случай

Обзоры литературы

Шепель Р. Н., Драпкина О. М., Концевая А. В.,
Шальнова С. А., Лукьянов М. М., Левченко Е. И.,
Вошев Д. В., Лусников В. П.

Заболевания/состояния, чувствительные
к амбулаторному лечению взрослых пациентов.
Систематический обзор

Степина Е. В., Марцевич С. Ю., Лукьянов М. М.,
Навасардян А. Р., Меркушева Л. И., Окшина Е. Ю.,
Драпкина О. М.

Оценка типичного портрета пациента
с фибрилляцией предсердий в российской
популяции по данным медицинских регистров.
Систематический обзор

Алекян Б. Г., Гёлецыан Л. Г.

Кардиоонкология: взгляд кардиолога на проблему
рентгенэндоваскулярного лечения пациентов
с ишемической болезнью сердца и тяжелым
стенозом аортального клапана в сочетании
со злокачественными новообразованиями
(обзор литературы)

Мнение по проблеме

Тимофеев Ю. С., Михайлова М. А., Джигоева О. Н.,
Драпкина О. М.

Значение биологических маркеров в оценке
эндотелиальной дисфункции

Левицкая Е. С., Батюшин М. М., Закусилев Д. И.,
Батюшина А. М.

Кардиоренальный континуум: клинико-
патогенетические взаимосвязи между хронической
сердечной недостаточностью с сохраненной
фракцией выброса и дисфункцией канальцев
почек

Посохов И. Н., Мороз-Водолажская Н. Н.

"Осциллометрический" метод: что это такое
и всем ли пациентам он подходит для измерения
артериального давления?

Clinical case

Vasiliev D. K., Arablinsky N. A., Shukurov F. B.,
Feshchenko D. A., Taliuridze M. T., Shanoyan A. S.

First experience of implantation of a new-generation
bioresorbable stent in a young patient with coronary
artery disease: a case report

Literature reviews

Shepel R. N., Drapkina O. M., Kontsevaya A. V.,
Shalnova S. A., Lukyanov M. M., Levchenko E. I.,
Voshev D. V., Lusnikov V. P.

Ambulatory care sensitive diseases/conditions
in adult patients. A systematic review

Stepina E. V., Martsevich S. Yu., Lukyanov M. M.,
Navasardyan A. R., Merkusheva L. I., Okshina E. Yu.,
Drapkina O. M.

Typical profile of a patient with atrial fibrillation
in the Russian population based on medical registries.
A systematic review

Alekyan B. G., Gyoletsyan L. G.

Cardio-oncology: a cardiologist's view on the problem
of endovascular treatment of patients with coronary
artery disease and severe aortic valve stenosis combined
with cancer: a literature review

Opinion on a problem

Timofeev Yu. S., Mikhailova M. A., Dzhioeva O. N.,
Drapkina O. M.

Importance of biological markers in the assessment
of endothelial dysfunction

Levitskaya E. S., Batyushin M. M., Zakusilov D. I.,
Batyushina A. M.

Cardiorenal continuum: clinical and pathogenetic
relationships between heart failure with preserved
ejection fraction and renal tubular dysfunction

Posokhov I. N., Moroz-Vodolazhskaya N. N.

Oscillometric method: what is it and is it suitable
for measuring blood pressure in all patients?



текст доступен в электронной версии
text is available in electronic version



04 октября 2024 года

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

Заявки для участия с докладом принимаются до 12.09.2024 г.

сроки подачи тезисов в рамках Форума до 12.09.2024 г.



Формат участия -
дистанционный

Форум посвящен обсуждению теоретико-методологических основ подготовки врачей-терапевтов, опыта по разработке и внедрению в учебный процесс методик преподавания дисциплин, реализации образовательного процесса с использованием электронного обучения и дистанционных образовательных технологий, симуляционного обучения, непрерывного профессионального развития врачей-терапевтов в оказании медицинской помощи.

Научная тематика Форума:

- Становление научно-педагогических школ терапии и профилактической медицины;
- Требования здравоохранения к качеству подготовки врачей-терапевтов;
- Пути совершенствования профессиональных компетенций;
- Научно-образовательная среда в профессиональном развитии врача-терапевта;
- Междисциплинарный подход - основа целостности процесса подготовки врачей;
- Система единого образовательного пространства – условие качества подготовки врачей терапевтов и врачей общей практики.

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



Информация
о мероприятии доступна
на сайте www.ropniz.ru



RUSSIA PREVENT 2024: НЕВРОЛОГИЯ

Приурочен ко Всемирному дню борьбы
с инсультом



Формат участия -
дистанционный



Для участия с докладом/симпозиумом в научной программе мероприятий, проводимых в рамках мероприятия необходимо до 30.09.2024 г. направить в адрес Оргкомитета заявку.



Информация
о мероприятии
доступна
на сайте
www.ropniz.ru

Основные темы мероприятия:

- Новые направления в развитии системы укрепления общественного здоровья в Российской Федерации и мире
- Эпидемиология заболеваний нервной системы в Российской Федерации
- Профилактические медицинские осмотры и диспансеризация: роль в раннем выявлении болезней нервной системы
- Использование современных технологий в профилактике, диагностике и лечении заболеваний нервной системы (телемедицинские технологии, ИИ, СППВР, дистанционный мониторинг, нейроинтерфейсы и прочее)
- Методы индивидуальной/популяционной профилактики и коррекции факторов риска развития заболеваний нервной системы
- Актуальные тенденции в первичной и вторичной профилактике различных заболеваний/состояний нервной системы
- Коморбидность в неврологии: новые вызовы современности
- Новые методы генной терапии нейрогенетических заболеваний
- Болевой синдром: от дифференциального диагноза до лечения и профилактики
- Особенности ведения пожилых пациентов с заболеваниями эндокринной системы.
- Совершенствование системы высшего профессионального (медицинского) образования, информационные технологии непрерывного медицинского образования, дистанционные формы обучения, вопросы аккредитации врачей
- Фундаментальные медицинские и биологические исследования, изменившие неврологию в 2024 году

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



11
НОЯБРЯ
2024

RUSSIA PREVENT 2024: ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Приурочен ко Всемирному дню борьбы
против хронической обструктивной
болезни легких



Формат участия -
дистанционный



Для участия с докладом/симпозиумом в научной программе мероприятий, проводимых в рамках мероприятия необходимо до 30.09.2024 г. направить в адрес Оргкомитета заявку.



Информация
о мероприятии
доступна
на сайте
www.ropniz.ru

Основные темы мероприятия:

- Новые направления в развитии системы укрепления общественного здоровья в Российской Федерации и мире
- Эпидемиология заболеваний органов дыхания в Российской Федерации
- Профилактические медицинские осмотры и диспансеризация: роль в раннем выявлении болезней органов дыхания
- Современные технологии в лечении и профилактике респираторных заболеваний (мобильные приложения, искусственный интеллект, телемедицинские технологии и т.д)
- Методы индивидуальной/популяционной профилактики и коррекции факторов риска развития заболеваний органов дыхания.
- Актуальные тенденции в первичной и вторичной профилактике различных заболеваний/состояний органов дыхания
- Коморбидность в пульмонологии: новые вызовы современности
- Орфанные заболевания в пульмонологии
- Особенности ведения пожилых пациентов с заболеваниями органов дыхания.
- Совершенствование системы высшего профессионального (медицинского) образования, информационные технологии непрерывного медицинского образования, дистанционные формы обучения, вопросы аккредитации врачей
- Фундаментальные медицинские и биологические исследования, изменившие пульмонологию в 2024 году
- Психологическая поддержка больных с хроническими заболеваниями дыхательной системы

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



14
НОЯБРЯ
2024

RUSSIA PREVENT 2024: ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Приурочен ко Всемирному дню борьбы
с сахарным диабетом



Формат участия -
дистанционный



Основные темы мероприятия:

- Новые направления в развитии системы укрепления общественного здоровья в Российской Федерации и мире
- Эпидемиология заболеваний органов эндокринной системы в Российской Федерации
- Профилактические медицинские осмотры и диспансеризации: роль в раннем выявлении болезней органов эндокринной системы
- Современные технологии в лечении и профилактике эндокринных заболеваний (мобильные приложения, ИИ и т.д)
- Методы индивидуальной и популяционной профилактики и коррекции факторов риска развития заболеваний эндокринной системы
- Актуальные тенденции в первичной и вторичной профилактике различных заболеваний/состояниях эндокринной системы
- Коморбидные пациенты в эндокринологии: новые вызовы современности
- Психозомоциональные нарушения при эндокринопатиях
- Особенности ведения пожилых пациентов с заболеваниями эндокринной системы
- Совершенствование системы высшего профессионального (медицинского) образования, информационные технологии непрерывного медицинского образования, дистанционные формы обучения, вопросы аккредитации врачей
- Фундаментальные медицинские и биологические исследования, изменившие эндокринологию в 2024 году

Для участия с докладом/симпозиумом в научной программе мероприятий, проводимых в рамках мероприятия необходимо до 30.09.2024 г. направить в адрес Оргкомитета заявку



Информация
о мероприятии
доступна
на сайте
www.ropniz.ru

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

Уважаемые читатели,

своевременная и эффективная первичная медико-санитарная помощь может снизить риск госпитализации при заболеваниях/состояниях, чувствительных к амбулаторному лечению (СЧАЛ). В различных странах номенклатура СЧАЛ характеризуется значительной вариативностью, обусловленной демографическими, эпидемиологическими и организационными особенностями. В систематическом обзоре *Шепеля Р. Н. и др.* установлено, что в Российской Федерации номенклатура СЧАЛ еще не определена. Полученные данные могут послужить основой для разработки научного проекта по формированию отечественной номенклатуры, что предоставит дополнительные возможности в оценке эффективности мероприятий на уровне первичной медико-санитарной помощи.

В систематическом обзоре *Степиной Е. В. и др.* представлены результаты сравнения "портрета" пациента с фибрилляцией предсердий (ФП) в отечественных исследованиях с пациентами трех крупных рандомизированных клинических исследований, посвященных применению прямых оральных антикоагулянтов. Выявлено, что российский больной с ФП имеет большое количество сопутствующих патологий и более тяжелое течение ФП, чем пациенты, участвовавшие в вышеуказанных международных исследованиях.

Коллективом авторов в рамках исследования ЭССЕ-РФ представлены результаты 6-летнего проспективного наблюдения взрослой популяции и рассмотрена связь между привычками питания и риском смерти от всех причин (ОС). Исследователями отмечено, что избыточное потребление соли, привычка досаливания пищи и ежедневное включение в рацион солений увеличивают риск ОС в общей популяции Российской Федерации и среди мужчин. Регулярное присутствие в рационе красного мяса, жидких форм молочных продуктов и сыра ассоциировано со снижением риска ОС у российских женщин.

В настоящее время для оценки эндотелиальной дисфункции (ЭД) применяется достаточно узкий спектр лабораторных показателей, при этом значение многих из них остается недостаточно изучен-



ным. *Тимофеев Ю. С. и др.* провели систематизацию литературных данных, посвященных исследованию биохимических маркеров ЭД, начиная с общепринятых, таких как метаболиты оксида азота и эндотелин 1-21, и заканчивая менее изученными биохимическими и молекулярными маркерами. В статье описаны ассоциированные с ЭД показатели, которые могут рассматриваться в качестве потенциальных биомаркеров риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Баллонная ангиопластика и стентирование гемодинамически значимого поражения коронарных артерий являются золотым стандартом лечения ишемической болезни сердца. Первый опыт имплантации биорезорбируемого стента нового поколения молодому пациенту представлен *Васильевым Д. К. и др.* Использование биорезорбируемых стентов позволяет нивелировать ряд недостатков металлических стентов и может стать эффективной и безопасной альтернативой стандартной методике лечения стенозирующих поражений коронарных артерий.

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

Распространенность артериальной гипертензии среди мужского населения 35–74 лет г. Новосибирска

Исмаилова М. А.¹, Афанасьева А. Д.¹, Гарбузова Е. В.¹, Шрамко В. С.¹, Симонова Г. И.¹, Герасименко О. Н.², Шпагина Л. А.², Имаева А. Э.³, Баланова Ю. А.³, Рагино Ю. И.¹

¹Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ "Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук".

Новосибирск; ²ФГБОУ ВО "Новосибирский государственный медицинский университет" Минздрава России. Новосибирск;

³ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Изучение распространенности артериальной гипертензии (АГ), ее факторов риска, охвата лечением, его структуры, эффективности, а также показателей контроля заболевания среди мужского населения 35–74 лет г. Новосибирска.

Материал и методы. На базе НИИТПМ — филиала ИЦИГ СО РАН в 2021–2023 гг. проведено одномоментное популяционное исследование населения г. Новосибирска по протоколу исследования "Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и факторов их риска в Российской Федерации. Третье исследование" (ЭССЕ-РФ3). Всего обследовано 1200 человек в возрасте 35–74 года, проживающих в г. Новосибирске. В анализ включены 600 мужчин. Отклик превысил 70%. АГ считалась выявленной, если при измерении систолическое артериальное давление (АД) >140 мм рт.ст. и/или диастолическое АД >90 мм рт.ст. и/или имеется факт приема антигипертензивных препаратов (АГП). Осведомленность рассчитывалась как доля лиц, которым ранее врач сообщал о наличии у них АГ. Эффективность лечения понимается как доля лиц, достигших целевых показателей АД на фоне приема АГП. Контроль АГ — доля лиц, достигших целевых значений, среди всех обследованных с АГ. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программного пакета SPSS (версия 13.0). Ассоциации оценивались с помощью множественного логистического регрессионного анализа. Критический уровень значимости нулевой гипотезы (p) был принят равным 0,05.

Результаты. Медианы систолического и диастолического АД среди мужчин г. Новосибирска составили 136,0 [126,5; 149,5] и 89,0 [82,0; 95,5] мм рт.ст., соответственно. Распространенность АГ среди мужчин 35–74 лет г. Новосибирска составила 68,9%. О наличии АГ в г. Новосибирске осведомлены 81,1% мужчин. Среди мужчин с АГ АГП принимают 54,7%. Эффективность лечения среди мужчин г. Новосибирска составляет 32,3%, контролируют заболевание 19,6% мужчин. Шанс наличия АГ у мужчин при наличии гипертриглицеридемии повышался в 3,5 раза, при абдоминальном ожирении — в 2 раза, при отягощенной наследственности — в 1,6 раз, и с каждым годом жизни увеличивался в 1,1 раза.

Заключение. Распространенность АГ среди мужчин в г. Новосибирске выше в сравнении со среднероссийским уровнем. Значимыми оказались такие факторы риска АГ, как абдоминальное ожирение, гипертриглицеридемия, сниженная физическая активность. В то время как осведомленность, охват лечением и контроль АГ среди мужчин 35–74 лет г. Новосибирска соответствуют российским тенденциям, такой показатель, как эффективность лечения оказался несколько ниже, чем в российской популяции.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, осведомленность, охват лечением, эффективность лечения, контроль, систолическое артериальное давление, диастолическое артериальное давление.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках исследования ЭССЕ-РФ3 и государственного задания "Формирование когорты детского, подросткового, молодого населения для изучения механизмов и особенностей жизненного цикла человека в российской популяции". Гос. рег. № 122031700115-7.

Поступила 02/07-2024

Рецензия получена 07/08-2024

Принята к публикации 30/08-2024



Для цитирования: Исмаилова М. А., Афанасьева А. Д., Гарбузова Е. В., Шрамко В. С., Симонова Г. И., Герасименко О. Н., Шпагина Л. А., Имаева А. Э., Баланова Ю. А., Рагино Ю. И. Распространенность артериальной гипертензии среди мужского населения 35–74 лет г. Новосибирска. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(9):4097. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4097. EDN XUQLBF

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: mary1998lac@gmail.com

[Исмаилова М. А.* — м.н.с. лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, ORCID: 0009-0001-0081-1503, Афанасьева А. Д. — к.м.н., зав. лабораторией генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, ORCID: 0000-0001-7875-1566, Гарбузова Е. В. — к.м.н., н.с. лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, ORCID: 0000-0001-5316-4664, Шрамко В. С. — к.м.н., н.с. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-0436-2549, Симонова Г. И. — д.м.н., профессор, г.н.с. лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, ORCID: 0000-0002-4030-6130, Герасименко О. Н. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии им. проф. Г. Д. Залесского, ORCID: 0000-0003-2605-7163, Шпагина Л. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации, ORCID: 0000-0003-0871-7551, Имаева А. Э. — д.м.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-9332-0622, Баланова Ю. А. — д.м.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-8011-2798, Рагино Ю. И. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, руководитель, ORCID: 0000-0002-4936-8362].

Hypertension prevalence among the male population aged 35-74 years in Novosibirsk

Ismailova M. A.¹, Afanasyeva A. D.¹, Garbuzova E. V.¹, Shramko V. S.¹, Simonova G. I.¹, Gerasimenko O. N.², Shpagina L. A.², Imaeva A. E.³, Balanova Yu. A.³, Ragino Yu. I.¹

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

²Novosibirsk State Medical University. Novosibirsk; ³National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. To study the prevalence and risk factors of hypertension (HTN), structure and effectiveness of treatment coverage, as well as disease control indicators among the male population aged 35-74 years in Novosibirsk.

Material and methods. This cross-sectional study of the Novosibirsk population was conducted in 2021-2023 at the Research Institute for Internal and Preventive Medicine — branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics according to the ESSE-RF3 study protocol. A total of 1200 people aged 35-74 years living in Novosibirsk were examined. The analysis included 600 men. The response rate exceeded 70%. HTN was considered detected in systolic blood pressure (BP) ≥ 140 mm Hg and/or diastolic BP ≥ 90 mm Hg and/or in patients taking antihypertensive agents. Awareness was estimated as the proportion of individuals who had previously been informed by a physician about HTN. Treatment effectiveness was considered the proportion of individuals who achieved target BP values while taking antihypertensive therapy. Hypertension control was considered the proportion of individuals who achieved target values among all those examined with HTN. Statistical processing was performed using the SPSS software package (version 13.0). Associations were assessed using multiple logistic regression analysis. The critical significance level of the null hypothesis (p) was 0,05.

Results. The medians of systolic and diastolic BP among men in Novosibirsk were 136,0 [126,5; 149,5] and 89,0 [82,0; 95,5] mm Hg, respectively. The prevalence of HTN among men aged 35-74 in Novosibirsk was 68,9%, while 81,1% of men in Novosibirsk were aware of HTN. Among men with HTN, 54,7% take antihypertensive agents. The effectiveness of treatment among men in Novosibirsk is 32,3%, while 19,6% of men control the disease. The odds of hypertension occurrence in men with hypertriglyceridemia increased by 3,5 times, with abdominal obesity — by 2 times, with an positive family history for cardiovascular diseases — by 1,6 times, and with each year of life increased by 1,1 times.

Conclusion. The prevalence of HTN among men in Novosibirsk is higher in comparison with the average Russian level. Significant risk

factors for HTN include abdominal obesity, hypertriglyceridemia, and decreased physical activity. While awareness, treatment coverage, and HTN control among men aged 35-74 in Novosibirsk correspond to Russian trends, treatment effectiveness turned out to be slightly lower than in the Russian population.

Keywords: hypertension, awareness, treatment coverage, treatment effectiveness, control, systolic blood pressure, diastolic blood pressure.

Relationships and Activities. The work was carried out within the ESSE-RF3 study and the state assignment "Formation of cohorts of children, adolescents, young people to study the mechanisms and characteristics of the human life cycle in the Russian population". State registration № 122031700115-7.

Ismailova M. A.* ORCID: 0009-0001-0081-1503, Afanasyeva A. D. ORCID: 0000-0001-7875-1566, Garbuzova E. V. ORCID: 0000-0001-5316-4664, Shramko V. S. ORCID: 0000-0002-0436-2549, Simonova G. I. ORCID: 0000-0002-4030-6130, Gerasimenko O. N. ORCID: 0000-0003-2605-7163, Shpagina L. A. ORCID: 0000-0003-0871-7551, Imaeva A. E. ORCID: 0000-0002-9332-0622, Balanova Yu. A. ORCID: 0000-0001-8011-2798, Ragino Yu. I. ORCID: 0000-0002-4936-8362.

*Corresponding author: mary1998lac@gmail.com

Received: 02/07-2024

Revision Received: 07/08-2024

Accepted: 30/08-2024

For citation: Ismailova M. A., Afanasyeva A. D., Garbuzova E. V., Shramko V. S., Simonova G. I., Gerasimenko O. N., Shpagina L. A., Imaeva A. E., Balanova Yu. A., Ragino Yu. I. Hypertension prevalence among the male population aged 35-74 years in Novosibirsk. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(9):4097. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4097. EDN XUQLBF

АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивные препараты, АО — абдоминальное ожирение, ББ — β -блокаторы, БКК — блокаторы кальциевых каналов, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, ГиперТГ — гипертриглицеридемия, ДАД — диастолическое АД, ДИ — доверительный интервал, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМТ — индекс массы тела, Ме — медиана, САД — систолическое АД, ТГ — триглицериды, ФА — физическая активность, ФР — факторы риска, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации, MONICA — Мониторирование тенденций заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и факторов, их определяющих, OR — odds ratio, отношение шансов.

Введение

На сегодняшний день самым распространённым фактором риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний является артериальная гипертензия (АГ) [1]. По последним данным, в Южной Азии вклад АГ оказался самым значительным среди всех модифицируемых ФР и составил 13,1%. Аналогичные данные получены во многих странах, например, в Китае (25,1%) и Южной Америке (18,7%) [2-4]. При этом число больных АГ во всем мире с годами стремительно увеличивается: оно удвоилось с 650 млн человек в 1990г до 1,3 млрд человек

в 2019г¹, что обусловлено ростом населения в целом и увеличением среди него доли пожилых лиц.

Общеизвестным является и тот факт, что мужчины традиционно имеют более высокие средние значения как систолического (САД) артериального давления (АД), так и диастолического АД (ДАД), и, соответственно, распространённость АГ среди мужчин также выше [5]. Гендерные различия отмечаются и среди таких показателей, как охват ле-

¹ Global report on hypertension: the race against a silent killer. Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

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

- На сегодняшний день артериальная гипертензия (АГ) является самым распространённым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний.
- С годами число больных АГ во всем мире стремительно увеличивается: оно удвоилось с 650 млн человек в 1990г до 1,3 млрд человек в 2019г.

Что добавляют результаты исследования?

- Распространенность АГ среди мужского населения 35-74 лет г. Новосибирска является достаточно высокой, составляя 68,9%.
- Продemonстрировано, что более, чем за 35 лет, отмечается увеличение распространенности АГ среди мужчин 45-64 лет в г. Новосибирске с 57,2% в 1985-1986гг до 74,65% в 2020-2022гг.
- Осведомленность мужчин г. Новосибирска о наличии АГ достигает достаточно высокого уровня (81,1%), превышая таковой в исследованиях ЭССЕ-РФ, ЭССЕ-РФ2, ЭССЕ-РФ3 более, чем на 10%. Охват лечением составил 54,7%, контролируют заболевание 19,6% обследованных мужчин, что согласуется со среднероссийскими значениями по материалам ЭССЕ-РФ3 (55,1 и 21,1%, соответственно), тогда как эффективность лечения в г. Новосибирске оказалась несколько ниже, составив 32,3 vs 38,3% в популяции.

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

- Today, hypertension (HTN) is the most common cardiovascular risk factor.
- Over the years, the number of patients with HTN worldwide has been rapidly increasing. It has doubled from 650 million people in 1990 to 1,3 billion people in 2019.

What might this study add?

- The prevalence of HTN among the male population aged 35-74 in Novosibirsk is quite high, amounting to 68,9%.
- Over more than 35 years, the prevalence of HTN among men aged 45-64 in Novosibirsk has increased from 57,2% in 1985-1986 to 74,65% in 2020-2022.
- The awareness of men in Novosibirsk about HTN reaches a fairly high level (81,1%), exceeding that in the ESSE-RF, ESSE-RF2, ESSE-RF3 studies by more than 10%. Treatment coverage was 54,7%, while 19,6% of the men control the disease, which is consistent with the average Russian values according to the ESSE-RF3 data (55,1 and 21,1%, respectively), while the effectiveness of treatment in Novosibirsk was slightly lower, amounting to 32,3 vs, 38,3% in the population.

чением, его эффективность, контроль АГ. Во всем мире частота охвата лечением у мужчин достоверно ниже, чем среди женщин (38 и 47%, соответственно), и, как следствие, хуже и контроль: если среди женщин по данным 2023г АГ контролируют 23%, то среди мужчин этот показатель достиг лишь 18% [6].

Одной из важнейших задач мирового и отечественного здравоохранения на сегодняшний день является снижение вклада болезней системы кровообращения в общую смертность. Изучение эпидемиологии АГ, как одного из важнейших ФР сердечно-сосудистых заболеваний, является основой для разработки различных национальных программ, направленных на борьбу с этой проблемой.

Целью настоящего исследования стало изучение распространенности АГ, ее ФР, охвата лечением, его структуры, эффективности, а также показателей контроля заболевания среди мужского населения 35-74 лет г. Новосибирска.

Материал и методы

На базе НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН в 2021-2023гг проведено одномоментное популяционное исследование населения г. Новосибирска по протоколу исследования ЭССЕ-РФ3 (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и факторов их риска в Россий-

ской Федерации. Третье исследование). Детальное описание формирования представительной выборки было дано ранее [7]. Всего обследовано 1200 человек в возрасте 35-74 года, проживающих в г. Новосибирске. В анализ включены 600 мужчин, медиана (Me) возраста 55,0 [45,0; 65,0] лет. Отклик превысил 70%. От всех лиц получено информированное согласие. Исследование одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России (выписка из Протокола 04-08/20 от 02.07.2020г) и локальным этическим комитетом (Протокол № 69 от 29.09.2020г).

Обследование всех лиц включало опрос по единому стандартному вопроснику (Информационно-регистрационной карте), антропометрию, в т.ч. измерение АД, а также забор венозной крови.

Анкета для опроса пациентов состояла из 14 модулей, разработанных на основе адаптированных международных методик. АД измеряли с помощью электронного тонометра Omron 3-кратно с 2-мин интервалом. АГ считалась выявленной, если при измерении САД >140 мм рт.ст., и/или ДАД >90 мм рт.ст., и/или имеется факт приема антигипертензивных препаратов (АГП). Осведомленность рассчитывалась как доля лиц, которым ранее врач сообщал о наличии у них АГ. Под эффективностью лечения понимается доля лиц, достигших целевых показателей АД на фоне приема АГП. Контроль АГ — доля лиц, среди всех обследованных с АГ, достигших целевых значений.

Таблица 1

Сравнительная характеристика всех обследованных мужчин в зависимости от наличия АГ

Показатель	Лица без АГ, n=186, 31,1%	Лица с АГ, n=413, 68,9%	p
Возраст, лет Me [Q25; Q75]	45,0 [39,0; 56,0]	58,0 [49,0; 66,0]	0,0001
САД, мм рт.ст. Me [Q25; Q75]	125,5 [118,4; 132,0]	143,0 [132,5; 156,5]	0,001
ДАД, мм рт.ст. Me [Q25; Q75]	82,3 [76,5; 85,0]	92,5 [87,5; 99,0]	0,001
Ожирение, n (%)	38 (20,4)	187 (45,3)	0,001
Избыточная масса тела, n (%)	86 (46,2)	161 (39,0)	0,095
ГиперХС, n (%)	97 (52,2)	241 (58,4)	0,130
ГиперХС ЛНП, n (%)	136 (73,1)	288 (69,7)	0,473
ГиперТГ, n (%)	38 (20,4)	193 (46,7)	0,001
АО, n (%)	68 (36,6)	274 (66,3)	0,001
Курение, n (%)	62 (33,3)	127 (30,8)	0,529
Досаливание пищи, n (%)	53 (28,5)	115 (27,8)	0,870
Наследственность по АГ, n (%)	87 (46,8)	246 (59,6)	0,004
ФА <3 ч/нед., n (%)	83 (44,6)	237 (57,4)	0,004
Употребление алкоголя, n (%)	153 (82,3)	340 (82,3)	0,984

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, АО — абдоминальное ожирение, гиперХС — гиперхолестеринемия, гиперХС ЛНП — гиперлипидотеинемия низкой плотности, гиперТГ — гипертриглицеридемия, ДАД — диастолическое артериальное давление, Me — медиана, САД — систолическое артериальное давление, ФА — физическая активность.

Избыточная масса тела констатировалась при индексе массы тела (ИМТ)=25,0-29,9 кг/м², ожирение при ИМТ ≥30 кг/м². ИМТ рассчитывали по формуле: ИМТ=вес (кг)/рост (м)². В соответствии с клиническими рекомендациями по ожирению от 2020г за абдоминальное ожирение (АО) принято значение окружности талии мужчин ≥94 см [8].

Однократный забор крови из локтевой вены проводился натощак через 12 ч после приема пищи. Показатели липидного профиля в крови измеряли централизованно в ФБГУ НМИЦ ТПМ, г. Москва, энзиматическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе Architect с8000 с использованием реактивов фирмы "Abbott" (США). За повышенные значения холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) в крови приняты ≥3,0 ммоль/л, значения ХС, не входящего в состав липопротеинов высокой плотности (ХС неЛВП) в крови ≥3,5 ммоль/л, значения триглицеридов (ТГ) ≥1,7 ммоль/л.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программного пакета SPSS (версия 13.0). Нормальность распределения проверялась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. В связи с непараметрическим распределением большинства изучаемых показателей данные представлены для категориальных переменных в виде абсолютных и относительных значений — n (%), в случае непрерывных переменных — в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q25; Q75]. Для сравнения двух независимых выборок использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения долей использовался критерий χ² Пирсона. Ассоциации оценивались с помощью множественного логистического регрессионного анализа, выполненного при следующих условиях: зависимая переменная, является дихотомической: наличие/отсутствие АГ; независимость наблюдений; отсутствие мультиколлинеарности, т.е. ситуаций, когда независимые переменные сильно коррелируют друг с другом (r>0,7); линейная за-

висимость между каждой независимой переменной и логарифмом отношения шансов (логарифмические коэффициенты); независимость остатков. Результаты множественного логистического регрессионного анализа были представлены как OR (odds ratio = отношение шансов) и 95% доверительного интервала (ДИ). Критический уровень значимости нулевой гипотезы (p) был принят равным 0,05.

Результаты

В зависимости от наличия АГ все обследованные мужчины г. Новосибирска были разделены на лиц без АГ — 186 человек и лиц с АГ — 413 человек. Мужчины с АГ были старше в 1,3 раза, достоверно чаще страдали ожирением (p<0,001), в т.ч. абдоминальным (АО) (p<0,001), имели гипертриглицеридемию (гиперТГ) (p<0,001), отягощенную наследственность по АГ (p<0,005), сниженную физическую активность (ФА) (p<0,005), чем мужчины без АГ (таблица 1).

Me САД и ДАД среди мужчин г. Новосибирска составили 136,0 [126,5; 149,5] и 89,0 [82,0; 95,5] мм рт.ст., соответственно. С возрастом Me САД закономерно возрастает, становясь наиболее высокой в возрастной группе 65-74 лет — 142,0 [130,0; 155,6] мм рт.ст., а вот наибольшие значения ДАД зарегистрированы среди мужчин 55-64 лет — 91,5 [84,5; 97,5] мм рт.ст., тогда как в группе 65-74 лет Me ДАД становится ниже — 88,5 [81,0; 93,5].

Распространенность АГ среди мужчин 35-74 лет г. Новосибирска составила 68,9%. В общей выборке оптимальное АД встречалось у 8,2% (n=49) лиц; нормальное АД — у 15,7% (n=94), при этом наиболее часто — в группе 35-44 лет, тогда как высокое нормальное — у 20,7% (n=124), и наибо-

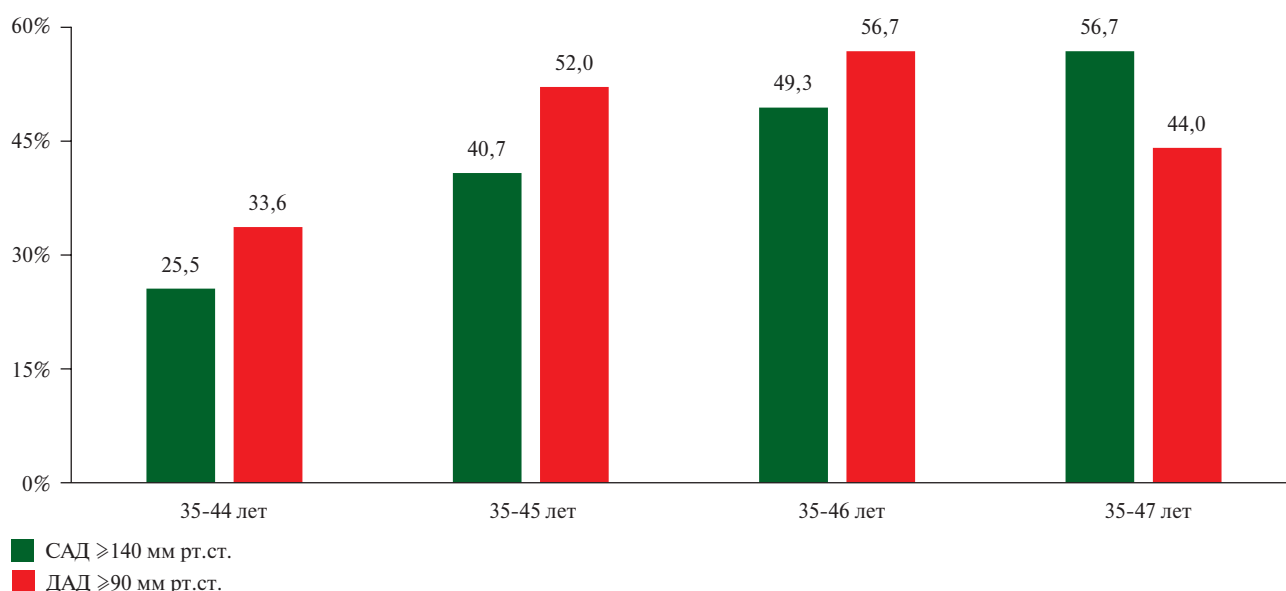


Рис. 1 Доля мужчин в популяции г. Новосибирска, имеющих САД ≥ 140 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 90 мм рт.ст.

Примечание: САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление.

Таблица 2

Распределение обследованных мужчин по категориям АД

Возрастные группы, n (%)	Категория АД					
	Оптимальное <120/80 мм рт.ст.	Нормальное 120-129/80-84 мм рт.ст.	Высокое нормальное 130-139/85-89 мм рт.ст.	АГ, степень		
				1-я, 140-159/90-99 мм рт.ст.	2-я, 160-179/100-109 мм рт.ст.	3-я, ≥180/110 мм рт.ст.
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
35-44; 149 (24,9)	20 (13,4)	37 (24,8)	35 (23,5)	37 (24,8)	12 (8,1)	8 (5,4)
45-54; 150 (25,0)	11 (7,3)	19 (12,7)*	39 (26,0)	49 (32,7)	22 (14,7)	10 (6,7)
55-64; 150 (25,0)	7 (4,7)**	20 (13,3)**	25 (16,7)^	57 (38,0)**	31 (20,7)**	10 (6,7)
65-74; 150 (25,0)	11 (7,3)	18 (12,0)***	25 (16,7)^^	59 (39,3)***	25 (16,7)***	12 (8,0)

Примечание: АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, * — $p_{1-2} < 0,05$, ** — $p_{1-3} < 0,05$, *** — $p_{1-4} < 0,05$, ^ — $p_{2-3} < 0,05$, ^^ — $p_{2-4} < 0,05$.

лее часто оно регистрировалось в группе 45-54 лет. В городской мужской выборке доля лиц, имеющих САД ≥ 140 и/или ДАД ≥ 90 мм рт.ст., составила 55,4%, при этом в возрастной группе 35-44 лет этот показатель достиг 38,3%, 45-54 лет — 54,0%, 55-64 лет — 65,3%, 65-74 лет — 64,0%. Во всех возрастных группах наиболее часто регистрировалась АГ 1 ст. — 33,7%, причем ее частота увеличивалась с возрастом. АГ 2 ст. чаще имела место в возрастной группе 55-64 лет — у 20,7% лиц, а вот АД ≥ 180/110 мм рт.ст. наиболее часто регистрировалось среди лиц 65-74 лет — 8,0% (таблица 2).

Анализ структуры повышенного АД показал, что частота САД ≥ 140 мм рт.ст. закономерно увеличивается с возрастом, тогда как для ДАД ≥ 90 мм рт.ст. наблюдается провал в возрастной группе 65-74 лет. Более того, среди мужчин 35-64 лет чаще встречается диастолическая АГ и лишь в группе 65-74 лет систолическая АГ встречалась чаще диастолической в 1,3 раза (рисунок 1).

Осведомленность о наличии АГ

О наличии АГ в г. Новосибирске осведомлены 81,1% мужчин. При этом с возрастом осведомленность возрастает: если в возрастной группе 35-44 лет она составляет 67,2%, то среди лиц 65-74 лет достигает максимума — 85,9% (рисунок 2).

Охват лечением

Среди мужчин с АГ г. Новосибирска АГП принимают 54,7% (n=226). Как и ожидалось, частота приема АГП увеличивается с возрастом. Обращает на себя внимание крайне низкий охват лечением среди мужчин более молодой возрастной группы — 29,5%, тогда как в остальных возрастных группах данный показатель хоть и остается не столь высоким, но превышает 50% (рисунок 3).

Анализ состава АГП показал, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) принимают 44,2%, блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) — 42,5%, блокаторы кальциевых каналов (БМК) — 32,3%, диуретики — 26,1%,

β-блокаторы (ББ) — 29,2%. При этом в возрастных группах 35-44, 45-54, 65-74 лет чаще всего принимают ИАПФ — 44,4, 44,4 и 47,0%, соответственно, а в группе 55-64 лет лидируют БРА — 45,1%. В группах 35-44, 55-64, 65-74 лет реже всего принимают диуретики — 22,2, 18,3 и 28,9%, соответственно (рисунок 4). Статистически достоверных различий по приему АГП между возрастными группами получено не было.

Эффективность лечения и контроль АГ

Эффективность лечения среди мужчин г. Новосибирска составляет 32,3%, при этом какой-либо динамики в зависимости от возраста выявлено не было. Наиболее низкой эффективность лечения оказалась среди лиц 35-44 лет, тогда как эффективнее всего лечатся мужчины 45-54 лет. Контролируют заболевание 19,6% мужчин, а наибольшая доля контролирующих АГ зарегистрирована в возрастной группе 65-74 лет — 25,0% (таблица 3).

Стоит отметить, что несмотря на то, что с возрастом все больше мужчин принимают АГП, доля неэффективно лечатся также возрастает (рисунок 5).

Проведен многофакторный регрессионный анализ (МРА) шанса наличия АГ у обследованных. В модель этого анализа были включены такие показатели, как возраст, ожирение, гиперТГ, наследственность и ФА >3 ч/нед. Шанс наличия АГ у мужчин при наличии гиперТГ повышался в 3,5 раза, при АО — в 2 раза, при отягощенной наследственности — в 1,6 раз, и с каждым годом увеличивался в 1,1 раза (таблица 4).

Обсуждение

По данным настоящего исследования, Ме САД у мужчин г. Новосибирска составила 136,0 мм рт.ст., что согласуется со средним САД мужчин-горожан в России по результатам исследования ЭССЕ-РФ3 — 135,4 мм рт.ст. Также в г. Новосибирске прослеживается характерная для России тенденция увеличения САД с возрастом, тогда как Ме ДАД мужчин г. Новосибирска несколько выше среднероссийского уровня — 89,0 vs 86,7 мм рт.ст., соответственно. Наибольшее ДАД у мужчин в обоих исследованиях регистрируется в возрастной группе 55-64 лет и выше в г. Новосибирске — 91,5 vs 88,3 мм рт.ст. [9]. По данным проекта Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) MONICA (Мониторирование тенденций заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и факторов, их определяющих), в 1988г МеСАД у мужчин в г. Новосибирске в диапазоне 35-64 лет составила 135 мм рт.ст., Ме ДАД — 88 мм рт.ст., что сопоставимо с результатами настоящего исследования [10].

Распространенность АГ среди мужчин г. Новосибирска в настоящем исследовании превышает таковую в России (по данным ЭССЕ-РФ3) [9]. При

Таблица 3

Эффективность лечения и контроль АГ среди мужчин г. Новосибирска

Возраст, годы	Эффективность лечения, n (%)	Контроль АГ, n (%)
35-74	73 (32,3)	81 (19,6)
35-44	4 (22,2)	4 (6,6)
45-54	23 (42,6)	24 (22,9)
55-64	19 (26,8)	21 (17,6)
65-74	27 (32,5)	32 (25,0)

Примечание: АГ — артериальная гипертензия.

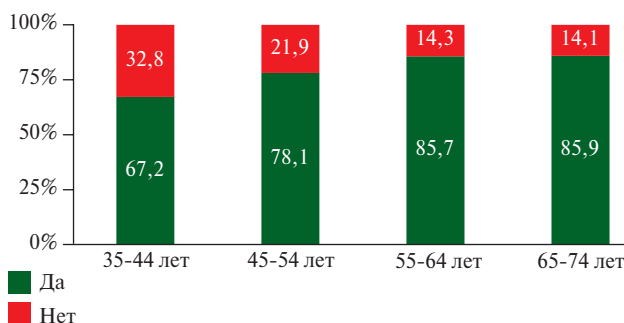


Рис. 2 Осведомленность мужчин г. Новосибирска о наличии АГ. Примечание: АГ — артериальная гипертензия.

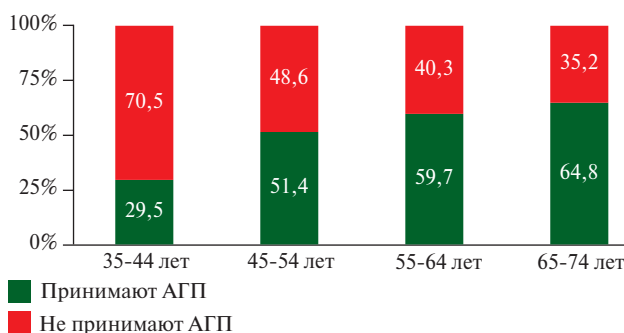


Рис. 3 Прием АГП среди мужчин г. Новосибирска. Примечание: АГП — антигипертензивные препараты.

оценке динамики распространенности АГ в РФ в возрастном диапазоне 35-64 лет с годами определяется явная тенденция к ее снижению: в ЭССЕ-РФ (2012-2014гг) среди мужчин она составляла 58,8%, в ЭССЕ-РФ2 (2017г) — 57,7%, ЭССЕ-РФ3 (2020-2022гг) — 51,5% [9, 11, 12]. Однако в г. Новосибирске показатель распространенности АГ среди мужчин 35-64 лет превышает все перечисленные значения, составляя 63,4%, и согласуется с данными Красноярского края — 64,7% и г. Томска — 60,0%, что, вероятно, свидетельствует о более высокой распространенности АГ в Сибирском федеральном округе [13, 14].

Распространенность АГ в г. Новосибирске изучалась в проекте ВОЗ MONICA (1984-1985гг, 1988-1989гг, 1994-1995гг), куда были включены лица 25-64 лет, впоследствии кросс-секционные обследования населения г. Новосибирска также про-

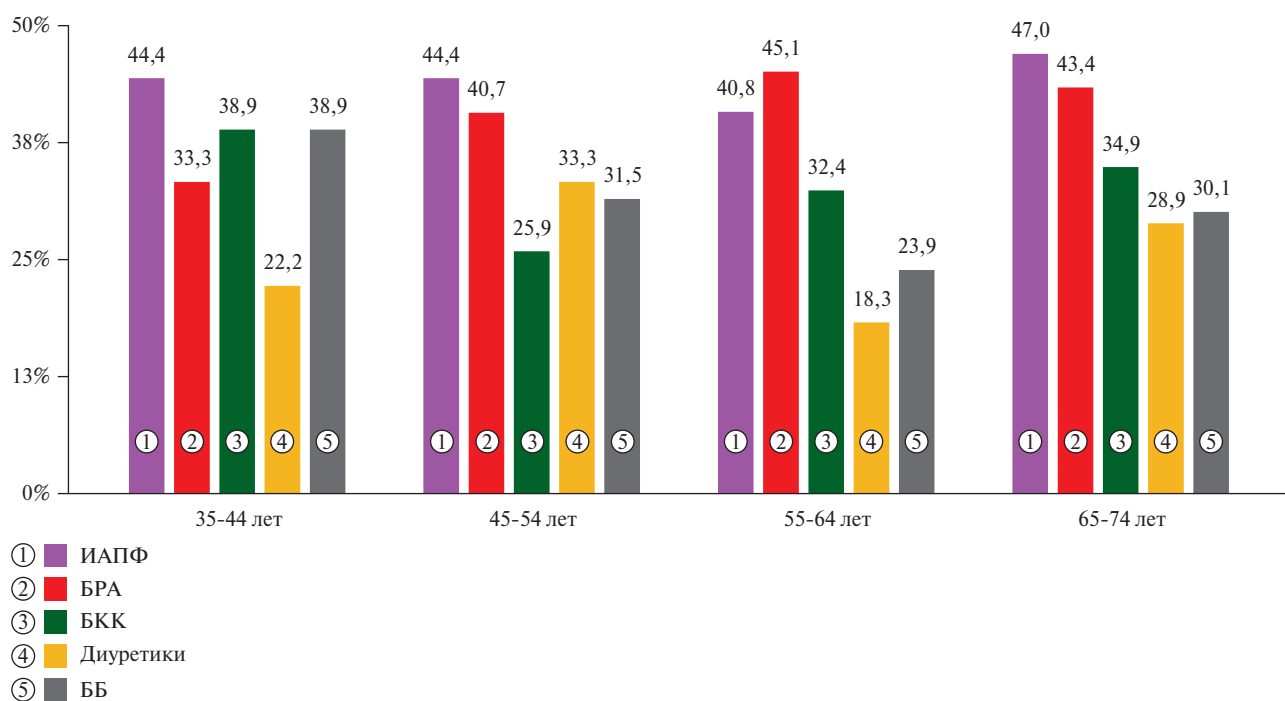


Рис. 4 Прием АГП (среди лиц с АГ).

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивные препараты, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, БКК — блокаторы кальциевых каналов, ББ — β-блокаторы.

Таблица 4

Многофакторный регрессионный анализ шанса наличия АГ у мужчин 35-74 лет г. Новосибирска

Показатель	OR	95% ДИ	p
Возраст, на 1 год	1,077	1,056-1,097	<0,001
АО, есть vs нет	1,943	1,288-2,932	0,002
ГиперТГ, ТГ ≥1,7 vs ТГ <1,7 ммоль/л	3,417	2,158-5,411	0,001
Наследственность, отягощена vs не отягощена	1,567	1,0542,331	0,027
ФА, ≥3 ч/нед. vs <3 ч/нед.	1,146	0,766-1,712	0,508

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, АО — абдоминальное ожирение, ГиперТГ — гипертриглицеридемия, ДИ — доверительный интервал, ТГ — триглицериды, ФА — физическая активность, OR — odds ratio (отношение шансов).

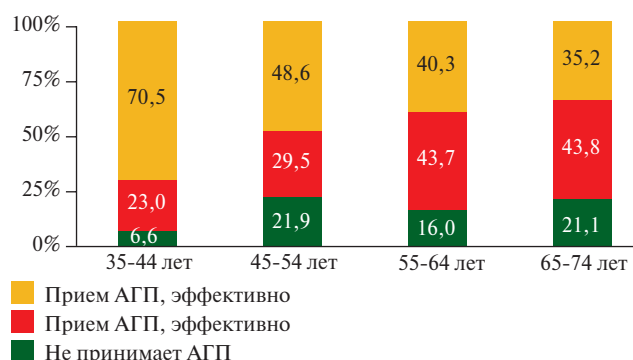


Рис. 5 Структура лечения среди мужчин с АГ г. Новосибирска.

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивные препараты.

водились в рамках программы НАPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe; Здоровье, алкоголь и психосоциальные факторы в Восточной Европе) в возрастной группе 45-69 лет (2003-2005гг, 2006-2008гг, 2015-2018гг). Для оценки трендов АГ рассмотрены данные обследованных лиц в возрастной группе 45-64 лет, вошедшей во все исследования. Так, распространенность АГ среди мужчин 45-64 лет в г. Новосибирске составляла: в 1985-1986гг — 57,2%, 1988-1989гг — 65,9%, 1994-1995гг — 56,58%, 2003-2005гг — 61,51%, 2006-2008гг — 69,75%, 2015-2018гг — 62,17%, тогда как в 2020-2022гг (по материалам ЭССЕ-РФ3) — 74,65% [9, 15, 16]. Таким образом, более чем за 35 лет, несмотря на возрастающее внимание к проблеме АГ и усиление профилактических мер, наблюдается тенденция к увеличению распространенности АГ среди мужского населения г. Новосибирска.

Осведомленность мужчин о наличии у них АГ традиционно ниже, чем у женщин. Осведомленность является важным фактором, т.к. от нее отчасти зависит и прием АГП и, как следствие, контроль заболевания. Данный показатель отражает информированность населения о состоянии своего здоровья, эффективность просветительской работы врачей, а также многие другие факторы. Осведомленность пациентов о наличии у них АГ значительно варьируется в различных странах: например, в Северном Китае (35-75 лет) 49,7% лиц знают о наличии у них АГ [17], в Великобритании — 67%, в США — 79%, в Испании — 64% [18]. Отмечено,

что с годами в мире имеется явная тенденция к повышению осведомленности пациентов о наличии у них АГ, в т.ч. в РФ. Так, по результатам ЭССЕ-РФ осведомленность мужчин по России составляла 67,6%, ЭССЕ-РФ2 — 69,4%, по данным ЭССЕ-РФ3 — 71,5% [9, 11, 12]. Таким образом, в г. Новосибирске информированность мужчин о наличии у них АГ достигает достаточно высокого уровня (81,1%), превышая среднероссийские значения.

Ожидаемо, с ростом осведомленности должен увеличиваться и охват лечением. По результатам ЭССЕ-РФ (2012-2014гг) АГП принимали 39,5% мужчин, ЭССЕ-РФ2 (2017г) — 41,8% [11, 12]. По данным ЭССЕ-РФ3 лечение получают 53,3% мужчин с АГ, тогда как по результатам настоящего исследования охват лечением среди мужчин 35-74 лет в г. Новосибирске составил 54,7% [9]. Необходимо отметить, что, как правило, с возрастом закономерно увеличивается и количество лечатся больных [11]. С этими данными согласуются и результаты настоящего исследования: если в группе 35-44 лет АГП принимают 29,5% мужчин, то в группе 64-75 лет — 64,8%. Данная тенденция подкрепляется и результатами кросс-секционного исследования выборки г. Новосибирска 2015-2018гг в рамках проекта НАРИЕЕ, по материалам которого прием АГП среди мужчин 55-84 лет составил 65,4% [19]. Следовательно, прежде чем говорить о выраженном росте охвата лечением по данным ЭССЕ-РФ3, необходимо учесть, что в первых двух волнах исследований средний возраст выборки был моложе, т.к. исследовались лица 25-64 лет, а в ЭССЕ-РФ3 — 35-74 лет.

В структуре назначений АГП у мужчин г. Новосибирска главенствующее место занимают ИАПФ и БРА (принимают 44,2 и 42,5% мужчин, соответственно), далее в порядке убывания — БКК, ББ и диуретики. В исследовании ЭССЕ-РФ3 также продемонстрирована лидирующая позиция ИАПФ, тогда как ББ в г. Новосибирске мужчины принимают гораздо реже, чем по России в целом [20]. Полученные результаты несколько отличаются и от данных, к примеру, Красноярского края, где на первом месте по частоте приема находятся ИАПФ (56,8%), а также ББ (29,0%), а БКК пациенты принимали реже всего [21]. Для сравнения, в г. Томске по частоте приема также лидируют ИАПФ (55,0%), а вот назначаемость БРА — одна из самых низких (14,4%) [14]. Можно предположить, что такая разница в структуре АГП между регионами отчасти связана с большим временным промежутком между исследованиями в г. Новосибирске (2022г) и в г. Красноярске и г. Томске (2012-2014гг), поскольку за это время подход к лечению больных с АГ претерпел некоторые изменения. Так, в Российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ от 2010г при обсуждении выбора АГП преимущество не отдавалось ни одной группе препаратов, а выбор того или

иного препарата предлагалось обосновывать конкретной клинической ситуацией. Более того, монотерапия рекомендовалась пациентам не только низкого, но и среднего риска. В клинических рекомендациях по лечению АГ у взрослых от 2020г комбинированная терапия показана всем пациентам, кроме пациентов низкого риска, и отмечено, что предпочтительная комбинация должна включать ИАПФ или БРА, чем и может быть обусловлена такая высокая назначаемость ИАПФ и БРА у мужчин в г. Новосибирске, выявленная в данном исследовании [22, 23].

При сопоставлении со среднероссийскими данными ЭССЕ-РФ3, в г. Новосибирске эффективность лечения среди мужчин, принимающих АГП, несколько ниже — 37,4 vs 32,3%, соответственно [9]. Если, к примеру, в Красноярском крае наблюдается определенная тенденция к уменьшению эффективности лечения с возрастом, то в г. Новосибирске закономерностей, связанных с возрастом не выявлено [13]. В целом, в течение последнего десятилетия в РФ наблюдается четкая тенденция к увеличению эффективности лечения лиц с АГ: стандартизированная по возрасту (35-64 лет) эффективность лечения в 2012-2014гг среди мужчин достигла 27,4%, в 2017г — 35,0%, в 2020-2022гг — 38,2% [9, 11, 12]. Таким образом, эффективность лечения мужчин в г. Новосибирске остается на уровне 2014-2017гг, составляя в возрастном диапазоне 35-64 лет 30,5%.

В российской популяции контролируют заболевание по данным ЭССЕ-РФ3 19,9% мужчин [9]. Практически идентичен среднероссийскому уровню контроля АГ среди мужчин г. Новосибирска — 19,6%. В 2012-2014гг в российской популяции в возрастном диапазоне 35-64 лет АГ контролировали 14,6% мужчин, в 2017г — 16,3%, в 2020-2022гг данный показатель составил 18,0%, тогда как в г. Новосибирске — 15,7% [9, 11, 12]. В целом, эти значения согласуются и с данными, представленными NCD-RisC Collaboration, где по результатам анализа исследований, проведенных в период 1990-2019гг, контроль АГ среди мужчин 30-79 лет в РФ составил 14,1% [24].

Заключение

Проведенное исследование актуализировало данные о состоянии проблемы АГ среди мужского населения г. Новосибирска. Значимыми оказались такие факторы риска АГ как АО, гиперТГ, сниженная ФА. Анализ результатов показывает, что распространенность АГ у мужчин г. Новосибирска достаточно высока и превышает среднероссийский уровень несмотря на то, что осведомленность и охват лечением сопоставимы со средними значениями по РФ. Столь высокая распространенность АГ среди мужчин г. Новосибирска акцентирует

внимание на необходимости повышения информированности, мотивации населения к наблюдению и лечению заболевания, со стороны здравоохранения — усиления профилактических мер, грамотного медицинского подхода к ведению пациентов, подбора наиболее рациональной фармакотерапии АГ и достижения целевых показателей АД.

Литература/References

- GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1923-94. doi:10.1016/S0140-6736(18)32225-6.
- Joseph P, Kutty VR, Mohan V, et al. Cardiovascular disease, mortality, and their associations with modifiable risk factors in a multi-national South Asia cohort: a PURE substudy. *Eur Heart J*. 2022;43(30):2831-40. doi:10.1093/eurheartj/ehac249.
- Li S, Liu Z, Joseph P, et al. on behalf of the PURE-China Investigators. Modifiable risk factors associated with cardiovascular disease and mortality in China: a PURE substudy. *Eur Heart J*. 2022;43(30):2852-63. doi:10.1093/eurheartj/ehac268.
- Lopez-Jaramillo P, Joseph P, Lopez-Lopez JP, et al. Risk factors, cardiovascular disease, and mortality in South America: a PURE substudy. *Eur Heart J*. 2022;43(30):2841-51. doi:10.1093/eurheartj/ehac113.
- Zhou B, Perel P, Mensah GA, et al. Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(11):785-802. doi:10.1038/s41569-021-00559-8.
- Schutte AE, Jafar TH, Poulter NR, et al. Addressing global disparities in blood pressure control: perspectives of the International Society of Hypertension. *Cardiovasc Res*. 2023;119(2):381-409. doi:10.1093/cvr/cvac130.
- Drapkina OM, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. Epidemiology of Cardiovascular Diseases in Regions of Russian Federation. Third survey (ESSE-RF-3). Rationale and study design. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(5):3246. (In Russ.) Драпкина О.М., Шальнова С.А., Имаева А.Э. и др. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации. Третье исследование (ЭССЕ-РФ-3). Обоснование и дизайн исследования. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(5):3246. doi:10.15829/1728-8800-2022-3246.
- Dedov II, Mokrysheva NG, Mel'nichenko GA, et al. Obesity. Clinical guidelines. *Consilium Medicum*. 2021;23(4):311-25. (In Russ.) Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А. и др. Ожирение. Клинические рекомендации. *Consilium Medicum*. 2021;23(4):311-25. doi:10.26442/20751753.2021.4.200832.
- Balanova YuA, Drapkina OM, Kutsenko VA, et al. Hypertension in the Russian population during the COVID-19 pandemic: sex differences in prevalence, treatment and its effectiveness. Data from the ESSE-RF3 study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(8S):3785. (In Russ.) Баланова Ю.А., Драпкина О.М., Куценко В.А. и др. Артериальная гипертензия в российской популяции в период пандемии COVID-19: гендерные различия в распространенности, лечении и его эффективности. Данные исследования ЭССЕ-РФ3. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(8S):3785. doi:10.15829/1728-8800-2023-3785.
- Pajak A, Kuulasmaa K, Tuomilehto J, et al. Geographical variation in the major risk factors of coronary heart disease in men and women aged 35-64 years. The WHO MONICA Project. *World Health Stat Q*. 1988;41(3-4):115-40.
- Boytssov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4):4-14. (In Russ.) Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4):4-14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
- Balanova YuA, Shalnova S, Imaeva AE, et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSE-RF-2 Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(4):450-66. (In Russ.) Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э. и др. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(4):450-66. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466.
- Grinshtein Yul, Petrova MM, Shabalin VV, et al. The prevalence of arterial hypertension in Krasnoyarsky territory: the data from the epidemiology study ESSE-RF. *Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension)*. 2016;22(6):551-9. (In Russ.) Гринштейн Ю.И., Петрова М.М., Шабалин В.В. и др. Распространенность артериальной гипертензии в Красноярском крае по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. Артериальная гипертензия. 2016;22(6):551-9. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-6-551-559.
- Chazova IE, Trubacheva IA, Zhernakova YuV, et al. The prevalence of arterial hypertension as a risk factor of cardiovascular diseases in one of the cities in Siberian Federal District. *Systemic Hypertension*. 2013;10(4):30-7. (In Russ.) Чазова И.Е., Трубаева И.А., Жернакова Ю.В. и др. Распространенность артериальной гипертензии как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний в крупном городе Сибирского федерального округа. Системные гипертензии. 2013;10(4):30-7.
- Simonova G, Nikitin Yu, Glushanina O, et al. Arterial hypertension and the risk of cardiovascular mortality in an urban Siberian population. *The Siberian Scientific Medical Journal*. 2006;4(122):88-92. (In Russ.) Симонова Г.И., Никитин Ю.П., Глушанина О.М. и др. Артериальная гипертензия и риск сердечно-сосудистой смертности в городской сибирской популяции. Сибирский научный медицинский журнал. 2006;4(122):88-92.
- Malyutina SK, Denisova D, Bobak M, et al. 30-year trends in hypertension prevalence, awareness and control in a definite Russian population by six large-scale surveys of 24,000 subjects. *Eur Heart J*. 2018;39(suppl_1):ehy565.P1276. doi:10.1093/eurheartj/ehy565.P1276.

17. Xu X, Bao H, Tian Z, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in Northern China: a cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021;21(1):525. doi:10.1186/s12872-021-02333-7.
18. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Long-term and recent trends in hypertension awareness, treatment, and control in 12 high-income countries: an analysis of 123 nationally representative surveys. *Lancet.* 2019;394(10199):639-51. doi:10.1016/S0140-6736(19)31145-6.
19. Malyutina SK, Mazdorova EV, Shapkina MYu, et al. Profile of antihypertensive therapy and control of arterial hypertension in the population. In: *Epidemiology of arterial hypertension in Siberia.* Novosibirsk: Nauka. 2024;21-30. (In Russ.) Малутина С. К., Маздорова Е. В., Шапкина М. Ю. и др. Профиль антигипертензивной терапии и контроль артериальной гипертензии в популяции. В кн: *Эпидемиология артериальной гипертензии в Сибири.* Н.: Наука. 2024;21-30. ISBN: 978-5-02-041520-1.
20. Balanova YuA, Shalnova SA, Kutsenko VA, et al. Features of antihypertensive therapy in the Russian population: data from the ESSE-RF3 study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2024;20(1):4-12. (In Russ.) Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Куценко В. А., и др. Особенности антигипертензивной терапии в российской популяции: данные исследования ЭССЕ-РФ3. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2024;20(1):4-12. doi:10.20996/1819-6446-2024-3010.
21. Grinshtein YI, Petrova MM, Shabalin VV, et al. What drugs do hypertension patients take in clinical practice? Structure of antihypertensive drugs in a large siberian region. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2016;(17):24-7. (In Russ.) Гринштейн Ю. И., Петрова М. М., Шабалин В. В. и др. Какие препараты получают пациенты с артериальной гипертензией в реальной клинической практике? Структура антигипертензивных средств в крупном сибирском регионе. *Медицинский Совет.* 2016;(17):24-7. doi:10.21518/2079-701X-2016-17-24-27.
22. Chazova IE, Ratova LG, Boytsov SA, et al. Diagnostics and treatment of arterial hypertension. Russian recommendations (fourth revision). *Journal Systemic hypertension.* 2010;3:5-26. (In Russ.) Чазова И. Е., Ратова Л. Г., Бойцов С. А. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). *Журнал Системные гипертензии.* 2010;3:5-26.
23. Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
24. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet.* 2021;398(10304):957-80. doi:10.1016/S0140-6736(21)01330-1.

Маркеры симпатической активности у больных резистентной артериальной гипертензией при дисфункции почек

Афанасьев С. А., Попова А. А., Реброва Т. Ю., Манукян М. А., Личикаки В. А., Рюмшина Н. И., Муслимова Э. Ф., Зюбанова И. В., Солонская Е. И., Хунхинова С. А., Скомкина И. А., Мордовин В. Ф., Фальковская А. Ю.

Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБНУ "Томский национальный исследовательский медицинский центр" Российской академии наук. Томск, Россия

Цель. Исследование информативности маркеров симпатической активности и присутствия паранефрально локализованной жировой ткани (ПНЖТ) при оценке снижения функции почек у пациентов с резистентной артериальной гипертензией (РАГ).

Материал и методы. В исследование включено 63 пациента с РАГ обоего пола в возрасте 40-80 лет. В основную группу включены 19 пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). Контрольную группу составили 44 пациента с РАГ без ХБП. У всех пациентов оценивали показатели мочевой кислоты, липидного спектра крови, β -адренореактивность мембран эритроцитов, свободного метанефрина и норметанефрина плазмы и суточной мочи. Функциональное состояние почек оценивали по скорости клубочковой фильтрации, вычисленной по формуле CKD-EPI. Мониторирование суточного артериального давления проводили на плечевой артерии одной руки с интервалами в 15 мин в дневное и 30 мин в ночное время. Размеры почек и ПНЖТ рассчитывали по результатам магнитно-резонансных томографий.

Результаты. В обеих группах пациентов было показано значимое повышение показателей норметанефрина крови и β -адренореактивности мембран эритроцитов относительно референсных значений. Показатели метанефрина крови и суточной мочи не выходили за пределы референсных интервалов. Не удалось выявить различий между показателями симпатической активности основной и контрольной групп. У пациентов основной группы толщина ПНЖТ была больше ($p=0,013$), а диаметр почек меньше ($p=0,046$) чем у пациентов контрольной группы.

Заключение. Наличие ХБП у пациентов с РАГ не сопровождается дополнительным значимым изменением состояния симпатической

регуляции, оцениваемой по уровням катехоламинов крови и суточной мочи, степени десенситизации адренорецепторов и вариабельности артериального давления. Увеличение паранефральной жировой ткани по данным магнитно-резонансных томографий у больных РАГ связано со снижением фильтрационной функции почек.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, паранефральная жировая ткань, β -адренореактивность мембран эритроцитов.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 16/05-2024

Рецензия получена 22/05-2024

Принята к публикации 18/07-2024



Для цитирования: Афанасьев С. А., Попова А. А., Реброва Т. Ю., Манукян М. А., Личикаки В. А., Рюмшина Н. И., Муслимова Э. Ф., Зюбанова И. В., Солонская Е. И., Хунхинова С. А., Скомкина И. А., Мордовин В. Ф., Фальковская А. Ю. Маркеры симпатической активности у больных резистентной артериальной гипертензией при дисфункции почек. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(9):4047. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4047. EDN DZJRZQ

Sympathetic activity markers in patients with resistant hypertension with renal dysfunction

Afanasyev S. A., Popova A. A., Rebrova T. Yu., Manukyan M. A., Lichikaki V. A., Ryumshina N. I., Muslimova E. F., Zyubanova I. V., Solonskaya E. I., Khunkhinova S. A., Skomkina I. A., Mordovin V. F., Falkovskaya A. Yu.

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center. Tomsk, Russia

Aim. To study the informativeness of sympathetic activity markers and perirenal adipose tissue (PRAT) in assessing renal function decline in patients with resistant hypertension (RH).

Material and methods. The study included 63 patients with RH of both sexes aged 40-80 years. The main group included 19 patients with chronic kidney disease (CKD). The control group consisted of

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: tursky@cardio-tomsk.ru

[Афанасьев С. А.* — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, ORCID: 0000-0001-6066-3998, Попова А. А. — аспирант отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0003-1192-0489, Реброва Т. Ю. — к.м.н., н.с. лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, ORCID: 0000-0003-3667-9599, Манукян М. А. — к.м.н., н.с. отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0003-3577-1895, Личикаки В. А. — к.м.н., н.с. отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0003-4066-869X, Рюмшина Н. И. — к.м.н., н.с. отделения рентгеновских и томографических методов диагностики, ORCID: 0000-0002-6158-026X, Муслимова Э. Ф. — н.с. лаборатории молекулярно-клеточных патологий и генодиагностики, ORCID: 0000-0001-7361-2161, Зюбанова И. В. — к.м.н., н.с. отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0001-6995-9875, Солонская Е. И. — к.м.н., м.н.с. отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0001-9857-4368, Хунхинова С. А. — лаборант-исследователь отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0002-5000-4216, Скомкина И. А. — ординатор отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0002-5954-1640, Мордовин В. Ф. — профессор, в.н.с. отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0002-2238-4573, Фальковская А. Ю. — руководитель отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0002-5638-3034].

44 patients with RH without CKD. All patients were assessed for uric acid, blood lipid profile, beta-adrenergic reactivity of erythrocyte membranes, free metanephrine and normetanephrine in plasma and 24-hour urine. The renal function was assessed by the glomerular filtration rate calculated using the CKD-EPI equation. Twenty-four hour blood pressure monitoring was performed on the brachial artery of one arm at intervals of 15 minutes during the day and 30 minutes at night. Kidney size and PRAT were calculated based on the magnetic resonance imaging.

Results. In both groups of patients, a significant increase in blood normetanephrine and beta-adrenergic reactivity of erythrocyte membranes relative to the reference values was shown. Blood and 24-hour urine metanephrine were within the reference intervals. No differences were found between the sympathetic activity indices in the main and control groups. In the main group patients, the PRAT thickness was greater ($p=0,013$), and the kidney diameter was smaller ($p=0,046$) than in the control group patients.

Conclusion. CKD in RH patients is not accompanied by additional significant changes in sympathetic regulation, assessed by the blood and 24-hour urine catecholamine levels, the degree of beta-adrenergic receptor desensitization and variability of blood pressure. PRAT increase according to magnetic resonance imaging in patients with RH is associated with a decrease in renal filtration function.

Keywords: resistant hypertension, chronic kidney disease, perirenal adipose tissue, beta-adrenergic reactivity of erythrocyte membranes.

Relationships and Activities: none.

Afanasyev S. A.* ORCID: 0000-0001-6066-3998, Popova A. A. ORCID: 0000-0003-1192-0489, Rebrova T. Yu. ORCID: 0000-0003-3667-9599, Manukyan M. A. ORCID: 0000-0003-3577-1895, Lichikaki V. A. ORCID: 0000-0003-4066-869X, Ryumshina N. I. ORCID: 0000-0002-6158-026X, Muslimova E. F. ORCID: 0000-0001-7361-2161, Zyubanova I. V. ORCID: 0000-0001-6995-9875, Solonskaya E. I. ORCID: 0000-0001-9857-4368, Khunkhinova S. A. ORCID: 0000-0002-5000-4216, Skomkina I. A. ORCID: 0000-0002-5954-1640, Mordovin V. F. ORCID: 0000-0002-2238-4573, Falkovskaya A. Yu. ORCID: 0000-0002-5638-3034.

*Corresponding author: tursky@cardio-tomsk.ru

Received: 16/05-2024

Revision Received: 22/05-2024

Accepted: 18/07-2024

For citation: Afanasyev S. A., Popova A. A., Rebrova T. Yu., Manukyan M. A., Lichikaki V. A., Ryumshina N. I., Muslimova E. F., Zyubanova I. V., Solonskaya E. I., Khunkhinova S. A., Skomkina I. A., Mordovin V. F., Falkovskaya A. Yu. Sympathetic activity markers in patients with resistant hypertension with renal dysfunction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(9):4047. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4047. EDN DZJRZQ

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ЖТ — жировая ткань, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПНЖТ — паранефрально локализованная ЖТ, РАГ — резистентная АГ, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек, β -АРМ — β -адренореактивность мембран эритроцитов.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Гиперсимпатикотония и увеличение паранефральной жировой ткани — наиболее частые спутники резистентной артериальной гипертензии (АГ). Паранефральное ожирение нарушает функцию почек и поддерживает гиперсимпатикотонию. Однако информативность маркеров симпатической активности и размеров паранефральной жировой ткани для оценки функции почек при резистентной АГ исследована недостаточно.

Что добавляют результаты исследования?

- Исследование лабораторных и клиническо-инструментальных показателей пациентов с резистентной АГ и отсутствием или наличием хронической болезни почек показало, что при дисфункции почек изменения активности симпатической системы не наблюдается. Увеличение паранефрального жира связано со снижением функции почек.

Key messages

What is already known about the subject?

- Sympathetic hyperactivity and an increase in perirenal adipose tissue are the most common companions of resistant hypertension (HTN). Perirenal obesity impairs renal function and maintains sympathetic hyperactivity. However, the informativeness of sympathetic activity markers and perirenal adipose tissue size for assessing renal function in resistant HTN has not been sufficiently studied.

What might this study add?

- A study of clinical and paraclinical parameters of patients with resistant HTN and the absence or presence of chronic kidney disease showed that no changes in the sympathetic activity are observed in renal dysfunction. An increase in perirenal fat is associated with a renal function decrease.

Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП) является частым осложнением артериальной гипертензии (АГ) и особенно её резистентной формы (РАГ). Отмечается, что осложнение в виде ХБП С2-С4 стадий встречается не < чем у 40% пациентов с РАГ [1]. В настоящее время о РАГ можно говорить в тех

случаях, когда целевой уровень артериального давления (АД) не удаётся достичь на фоне приема ≥ 3 антигипертензивных препаратов, включая диуретик [2]. Показано, что значительное место в патогенезе почечного повреждения занимают развитие фиброза, а также гиперактивация симпатической иннервации почек [3, 4]. Стойкая гиперактивация

ция симпатического отдела вегетативной нервной системы характерна и для РАГ [5, 6]. Возможно, это является одним из важных факторов взаимного влияния РАГ и ХБП. Считается, что определение содержания метанефринов и норметанефринов в крови и суточной моче позволяет доступно и безопасно оценивать изменение симпатической активности [4]. Новым способом оценки симпатической активности можно считать определение показателя β -адренореактивности мембран эритроцитов (β -АРМ). Этот метод предложен Стрюк Р. И. и Длусской И. Г. [7]. Согласно мнению авторов метода, индикатором симпатической активности служит выраженность ответа на адренергический стимул. Известно, что количество и чувствительность β -адренорецепторов меняется в зависимости от выраженности присутствия катехоламинов в крови пациентов. Показано, что значение β -АРМ увеличивается при уменьшении количества активных β -адренорецепторов на поверхности клеток, что свидетельствует о высокой симпатической активности. Ранее нами было показано, что β -АРМ является информативным показателем при оценке развития хронической сердечной недостаточности после инфаркта миокарда [8] и эффективности процедуры радиочастотной абляции по поводу фибрилляции предсердий [9]. Показана информативность показателя β -АРМ при абляции почечных артерий у пациентов с РАГ [6]. Среди инструментальных методов оценки симпатической активности применяется и контроль за изменением вариабельности АД в течение суток [10].

Не менее значимым спутником РАГ является ожирение [11]. При этом ожирение само способствует нарушению функции почек и поддержанию гиперсимпатикотонии. Отмечается, что особое значение может иметь жировая ткань (ЖТ) паранефральной локализации (ПНЖТ) [12]. Увеличение толщины ПНЖТ предложено рассматривать как возможный ранний признак повреждения почек при ожирении.

Повреждение почек при увеличении ПНЖТ связывают с нарушением внутривисцерального кровотока, водно-солевого гомеостаза и секреторной функции в результате прямого обструктивного воздействия на паренхиму почек. Негативно на функцию почек влияет и избыточная продукция ЖТ целого ряда метаболических факторов [13].

Таким образом, целью работы послужило исследование информативности маркеров симпатической активности и присутствия ПНЖТ при оценке снижения функции почек при РАГ.

Материал и методы

В одномоментное одноцентровое исследование было включено 63 пациента обоего пола в возрасте от 40 до 80 лет с истинной неконтролируемой РАГ согласно дей-

ствующим национальным рекомендациям по АГ [2]. АГ определялась как резистентная в случае устойчивого повышения среднесуточного АД $>140/90$ мм рт.ст. на фоне приема 4-х групп антигипертензивных препаратов в максимально переносимых дозах с обязательным назначением диуретика. Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. В исследование не включали пациентов при наличии хотя бы одного из следующих критериев: симптоматический характер АГ; расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) <30 мл/мин/1,73 м² (по формуле CKD-EPI—Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration); беременность; опухоли или хронические воспалительные заболевания почек; невозможность проведения магнитно-резонансного исследования.

Пациенты с дисфункцией почек ($n=19$) были выделены в основную группу. Показатель pСКФ у пациентов этой группы составил 50,2 [41,0; 56,7] мл/мин/1,73 м². Остальные 44 пациента с РАГ без ХБП составили контрольную группу.

Проведенное исследование соответствует этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации "Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека" с поправками 2000г и "Правилами клинической практики в Российской Федерации", утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003г № 266. Протокол исследования одобрен Комитетом по биомедицинской этике Научно-исследовательского института (протокол № 208 от 20.01.2021г).

Всем пациентам были выполнены лабораторные и клиническо-инструментальные исследования.

Для лабораторных исследований использовали суточную мочу и периферическую (венозную) кровь, которую брали утром натощак в пробирки BD Vacutainer K3-EDTA (3 мл). В образцах крови всем пациентам оценивали β -АРМ, используя коммерческий набор "Бета-АРМ-Arat" (ООО "Arat-Мед", Россия <https://www.agat.ru/documents/instructions/4994/>) в соответствии с инструкцией производителя. Количественное определение свободного метанефрина и норметанефрина в образцах плазмы и суточной мочи проводили методом иммуноферментного анализа с использованием наборов LDN Labor Diagnostika Nord (Германия). За референсные значения лабораторных показателей принимали уровни анализа, указанные в инструкции производителя.

Функциональное состояние почек оценивали по скорости клубочковой фильтрации, значение которой рассчитывали по формуле CKD-EPI [14].

Мониторирование суточного АД проводили на плечевой артерии одной руки в течение 24 ч с интервалами в 15 мин в дневное и 30 мин в ночное время. При выполнении исследования использовали системы автоматического измерения АД АВРМ-04 (Meditech, Венгрия) и BPLab (ООО "Петр Телегин", Россия).

Ожирение диагностировали при значении индекса массы тела ≥ 30 кг/м², абдоминальное ожирение — при окружности талии ≥ 80 см у женщин, ≥ 94 см у мужчин.

Данные о ПНЖТ получали по результатам магнитно-резонансных томографий (МРТ), проведенных на высокопольном томографе (Titan Vantage, Toshiba, 2010, Япония). Исследование выполняли в положении паци-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, Ме [Q25; Q75]

Показатель	Основная группа ХБП(+), n=19	Контрольная группа ХБП(-), n=44	p
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	50,2 [41,0; 56,7]	76,9 [70,4; 90,5]	0,001
Пол (мужчины), n (%)	8 (42)	22 (50)	0,729
Возраст (годы)	69,0 [64,0; 76,0]	66,0 [60,0; 72,0]	0,001
Продолжительность АГ (годы)	17,0 [10,0; 25,0]	20,0 [11,0; 32,0]	0,633
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	16 (84)	21 (47)	0,185
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	17 (89)	19 (43)	0,090
ИМТ, кг/м ² , М±SD	35,9±6,2	33,8±4,4	0,064
Ожирение, n (%)	14 (74)	34 (77)	0,910
Абдоминальное ожирение, n (%)	16 (84)	41 (93)	0,802
Количество регулярно принимаемых антигипертензивных препаратов	4 [3; 5]	4 [3; 5]	0,551
ИАПФ/БРА, n (%)	18 (95)	44 (100)	0,890
АК, n (%)	13 (68)	38 (86)	0,581
β-блокатор, n (%)	15 (79)	34 (77)	0,959
Спиронолактон, n (%)	9 (47)	19 (43)	0,850
α-блокатор, n (%)	3 (16)	7 (16)	0,991
Агонисты имидазолиновых рецепторов, n (%)	2 (10,5)	11 (25)	0,278

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, АК — антагонисты кальция, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ИМТ — индекс массы тела, М±SD — среднее ± стандартное отклонение, Ме [Q25; Q75] — медиана [интерквартильный размах], рСКФ — расчётная скорость клубочковой фильтрации, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Таблица 2

Уровни маркеров активности симпатической системы у пациентов с наличием и отсутствием ХБП, Ме [Q25; Q75]

Показатель	Основная группа ХБП(+), n=19	Контрольная группа ХБП(-), n=44	p	Референсные значения
Метанефрины крови, пг/мл	60,9 [48,4; 74,4]	69,5 [51,9; 107,7]	0,194	<90
Метанефрины суточной мочи, мкг/сут.	97,0 [40,0; 107,0]	101,0 [74,5; 146,5]	0,234	25-312
Норметанефрины крови, пг/мл	278,4 [230,4; 353,9]	336,7 [275,5; 573,8]	0,153	<190
Норметанефрины суточной мочи, мкг/сут.	154,0 [132,0; 310,0]	228,0 [186,5; 300,5]	0,579	35-445
β-АРМ, усл. ед.	40,98 [17,2; 49,8]	45,7 [30,6; 59,6]	0,869	2-20

Примечание: Ме [Q25; Q75] — медиана [интерквартильный размах], ХБП — хроническая болезнь почек, β-АРМ — β-адренореактивность мембран эритроцитов.

ента лежа на спине с расположенными вдоль тела руками в аксиальной и коронарной проекциях с синхронизацией по дыханию. Область сканирования включала расстояние от купола диафрагмы до входа в малый таз. Обработку изображений выполняли с использованием программных средств 3D Slicer 4.9.0 (2018) и Centricity Universal Viewer v.6.0 (GE, 2020) на базе Центра коллективного пользования "Медицинская геномика". Обведение ЖТ было полуавтоматическим, согласно подобранному диапазону интенсивности МР-сигнала, соответствующего ЖТ, с возможностью ручной корректировки. Определяли диаметр почки (передне-задний размер почки, измеренный на уровне почечной вены) и диаметр Герота (расстояние между листками фасции Герота на уровне почечной вены). Толщину ПНЖТ рассчитывали как разность между диаметром Герота и диаметром почки. Помимо этого, рассчитывали отношение диаметра почки к толщине паранефральной клетчатки (диаметр почки/ПНЖТ).

Статистический анализ данных приводили с использованием программы STATISTICA 10,0. Гипотезу

распределения Гаусса проверяли при помощи критерия Шапиро-Уилка. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Ме [Q25; Q75]. Анализ количественных переменных проводили при помощи критерия Уилкоксона. Качественные данные анализировали с использованием таблиц сопряженности (χ^2 Пирсона). Корреляционные связи оценивали с использованием непараметрического корреляционного коэффициента Спирмена. Статистически значимыми различия считались при $p \leq 0,05$.

Результаты

В таблице 1 представлены клинико-демографические характеристики пациентов основной и контрольной групп. В группе пациентов с РАГ и ХБП (основная группа) показатель рСКФ в 1,7 раза ниже, чем в группе с РАГ (контроль), что отражает наличие ХБП. Значимое различие между

Таблица 3

Показатели суточного мониторирования АД, Ме [Q25; Q75]

Показатель	Основная группа ХБП(+), n=19	Контрольная группа ХБП(-), n=44	p	Референсные значения
Вариабельность САД, мм рт.ст.	16,0 [11,0; 18,0]	17,0 [13,0; 22,0]	0,976	<15 мм рт.ст. (дневные часы) <14 мм рт.ст. (ночные часы)
Вариабельность ДАД, мм рт.ст.	12,0 [9,0; 15,0]	12,0 [9,0; 15,0]	0,814	<15 мм рт.ст. (дневные часы) <12 мм рт.ст. (ночные часы)
Вариабельность ЧСС, уд./мин	7,0 [5,0; 8,0]	7,0 [5,0; 9,0]	0,188	5-25 уд./мин
Суточный индекс САД, %	3,0 [-2,0; 8,0]	6,0 [3,0; 14,0]	0,312	>10% и <20%
Суточный индекс ДАД, %	9,0 [7,0; 13,0]	11,0 [5,0; 19,0]	0,696	>10% и <20%

Примечание: АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое АД, Ме — медиана, САД — систолическое АД, ХБП — хроническая болезнь почек, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 4

Коэффициенты корреляции
между рСКФ (мл/мин/1,73 м²) и показателями активности симпатической системы

Показатель	Коэффициент корреляции	p
β-АРМ, усл. ед.	r=0,09	0,557
Метанефрины крови, пг/мл	r=0,03	0,883
Норметанефрины крови, пг/мл	r=0,16	0,468
Метанефрины суточной мочи, мкг/сут.	r=0,03	0,834
Норметанефрины суточной мочи, мкг/сут.	r=0,28	0,053
Вариабельность САД, мм рт.ст.	r=0,09	0,502
Вариабельность ДАД, мм рт.ст.	r=0,05	0,728
Вариабельность ЧСС, уд./мин	r=0,21	0,096
Суточный индекс САД, %	r=0,20	0,121
Суточный индекс ДАД, %	r=0,09	0,508

Примечание: ДАД — диастолическое артериальное давление, Ме [Q25; Q75] — медиана [интерквартильный размах], САД — систолическое артериальное давление, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек, ЧСС — частота сердечных сокращений, β-АРМ — β-адренореактивность мембран эритроцитов.

группами выявилось и по возрасту: контрольная группа была представлена более молодыми пациентами. По остальным ключевым клинικο-демографическим характеристикам группы не различались. Пациенты обеих групп получали в среднем 4 антигипертензивных препарата, включая диуретик, в максимально переносимых дозах. Помимо диуретика большинство пациентов получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента либо блокаторы рецепторов ангиотензина II, антагонисты кальция, β-блокаторы; около половины больных в обеих группах получали спиронолактон, небольшая часть — α-блокаторы и агонисты имидазолиновых рецепторов.

Результаты оценки биохимических показателей, отражающих состояние симпатической активности, представлены в таблице 2. Видно, что значения метанефрина, полученные при исследовании крови и суточной мочи, не выходили за пределы референсных значений. Иной результат получен для норметанефрина. Величина этого показателя

в пробах крови пациентов основной и контрольной групп превышала верхнюю границу нормальных значений в 1,5 и 1,8 раза, соответственно. Напротив, содержание норметанефрина в суточной моче не выходило за пределы референсных значений, причём такой результат был получен для пациентов обеих групп.

При анализе результатов определения β-АРМ оказалось, что основная и контрольная группы практически не различались по этому показателю; при этом полученные значения β-АРМ в 2 раза превысили референсный уровень.

В таблице 3 представлены результаты суточного мониторирования АД пациентов основной и контрольной групп. Оказалось, что средние показатели вариабельности АД в группе с ХПБ не отличались от показателей в контрольной группе. При этом только величина показателя суточного индекса систолического АД существенно выходила за границы референсных значений. Причём наличие ХБП характеризовалось в 2 раза более выражен-

ным изменением этого показателя, чем у пациентов контрольной группы, однако это различие не достигло статистической значимости.

При статистической обработке данных МРТ, полученных при исследовании почек (рисунок 1), оказалось, что у пациентов основной группы толщина ПНЖТ статистически значимо ($p=0,013$) превышала результат, полученный для контрольной группы (пациенты без ХБП). Значимыми ($p=0,046$) были и различия в диаметре почек. При этом почки пациентов основной группы имели меньший диаметр, чем почки пациентов контрольной группы. Проведение корреляционного анализа как в общей выборке пациентов, так и отдельно в каждой группе не выявило взаимосвязи между показателями ПНЖТ и ИМТ.

Была оценена корреляция показателя рСКФ с показателями, отражающими выраженность симпатической активности в рассматриваемой когорте пациентов с РАГ. В исследуемой выборке значимая линейная зависимость между рСКФ и показателями, характеризующими активность симпатической системы, отсутствовала (таблица 4). Однако показатель рСКФ обратно коррелировал с толщиной ПНЖТ ($r=-0,27$, $p<0,05$) и, напротив, прямо коррелировал с диаметром почек ($r=0,36$, $p<0,05$).

Обсуждение

Известно, что ожирение часто сопровождает РАГ и при этом, нарушая функцию почек и поддерживая гиперсимпатикотонию, усугубляет течение основного заболевания [11]. В настоящей работе проведена оценка информативности маркеров симпатической активности для контроля за функцией почек у больных РАГ. В рассматриваемой выборке пациентов общее ожирение присутствовало в $>70\%$ случаев независимо от наличия ХБП. Этот результат подтверждает высокую сопряженность ожирения и РАГ. В то же время, согласно литературным данным, в общей популяции избыток ЖТ встречается не $>$ чем в 40% [15].

Опубликованы данные о том, что гиперсимпатикотония у пациентов с РАГ сопровождается повышенным содержанием катехоламинов в пробах крови и суточной мочи [16]. В настоящем исследовании тоже было показано повышение показателей, отражающих состояние симпатической регуляции. У пациентов уровень норметанефрина крови $>$ чем в 1,5 раза превышал референсные значения. Напротив, значения метанефрина и норметанефрина в суточной моче не выходили за референсные границы. Такая закономерность также описана в литературе [17]. Значения β -АРМ превышали референсные значения в 2 раза и этот результат хорошо согласуется с ранее опубликованными данными [6, 7, 18].

Известно, что ХБП может осложнять течение основного заболевания [19, 20] и влиять на сим-

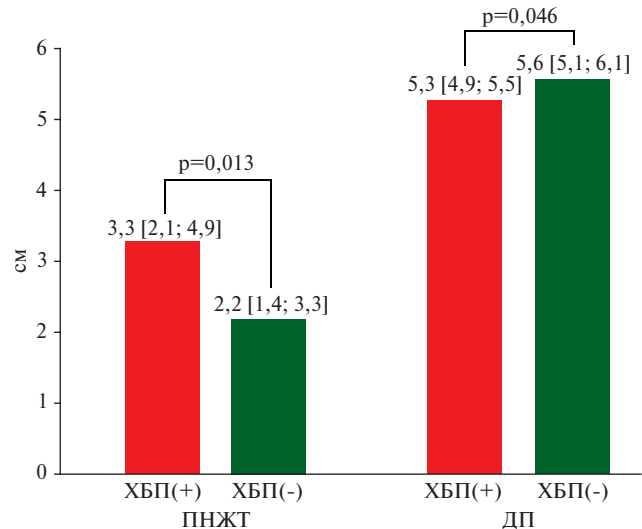


Рис. 1 Соотношение толщины ПНЖТ и ДП у пациентов с РАГ при наличии и отсутствии ХБП.

Примечание: ПНЖТ — паранефрально локализованная жировая ткань, РАГ — резистентная артериальная гипертензия, ДП — диаметр почки, ХБП — хроническая болезнь почек, ХБП(+) — наличие ХБП, ХБП(-) — отсутствие ХБП.

патическую регуляцию [21]. Однако в настоящем исследовании показатели, отражающие состояние симпатической регуляции, у пациентов с РАГ и ХБП значимо не отличались от аналогичных показателей в группе контроля. Такой результат, скорее всего, обусловлен многофакторностью АГ и особенно формой РАГ. Вовлечённость гиперсимпатикотонии в развитие РАГ определённо является более первичной и к моменту развития ХБП может считаться полностью реализовавшейся. Группа пациентов с ХБП была более возрастной, но по показателям суточного мониторинга АД значимо не отличалась от контрольной группы. Высказанное предположение хорошо согласуется и с тем фактом, что для величины рСКФ мы не получили значимой корреляции с показателями, отражающими активность симпатической системы. Нельзя исключать, что когда пациенты основной группы достигнут возраста пациентов контрольной группы, у них разовьётся ХБП.

В настоящем исследовании пациенты с ХБП имели значимо большую толщину ПНЖТ и напротив меньший диаметр почки. Эти показатели имели, соответственно, обратную и прямую корреляцию с величиной рСКФ. Такой результат, очевидно, свидетельствует о том, что состояние ПНЖТ имеет важное значение для функциональной состоятельности почек.

Вполне вероятно, что показатели, отражающие активность симпатической системы, могут оказаться информативными при оценке вероятности снижения функции почек у более молодых пациентов, имеющих РАГ.

Ограничения исследования. Ограничением настоящего исследования может служить небольшая выборка пациентов, включенных в исследование; оценка приверженности пациентов к терапии по данным опроса; отсутствие динамики наблюдения клинического течения РАГ и ХБП у пациентов и изменения показателей размеров жировых депо, функции почек и активности симпатической системы.

Заключение

Наличие ХБП у пациентов с РАГ в возрасте >65 лет не сопровождается дополнительным зна-

чимым изменением состояния симпатической регуляции, оцениваемой по уровням катехоламинов крови и суточной мочи, степени десенситизации адренорецепторов и вариабельности АД.

Увеличение паранефральной ЖТ по данным МРТ у больных РАГ может служить фактором снижения фильтрационной функции почек.

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

Литература/References

1. Thomas G, Xie D, Chen HY, et al. Prevalence and Prognostic Significance of Apparent Treatment Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease: Report From the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. *Hypertension*. 2016;67(2):387-96. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06487.
2. Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
3. Huang N, Mao EW, Hou NN, et al. Novel insight into perirenal adipose tissue: A neglected adipose depot linking cardiovascular and chronic kidney disease. *World J Diabetes*. 2020;11(4):115-25. doi:10.4239/wjdv11.i4.115.
4. Shlyakhto EV, Konradi AO, Zvartau NE, et al. Influence on the autonomic cardiovascular system regulation in the treatment of hypertension, arrhythmias and heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(9):5195. (In Russ.) Шляхто Е.В., Конради А.О., Звартау Н.Э. и др. Воздействие на автономную регуляцию сердечно-сосудистой системы как стратегическое направление лечения артериальной гипертензии, нарушений ритма и сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(9):5195. doi:10.15829/1560-4071-2022-5195.
5. Rebrova TYu, Falkovskaya AYu, Afanasiev SA, et al. Five-year dynamics adrenergic reactivity of erythrocytes after radio-frequency sympatric denervation of renal arteries in patients with resistant arterial hypertension. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter Arkh.)*. 2023;95(9):757-62. (In Russ.) Реброва Т.Ю., Фальковская А.Ю., Афанасьев С.А. и др. Пятилетняя динамика антигипертензивного эффекта и адренореактивности эритроцитов после радиочастотной симпатической денервации почечных артерий у пациентов с резистентной артериальной гипертензией. *Терапевтический архив*. 2023;95(9):757-62. doi:10.26442/00403660.2023.09.202374.
6. Manukyan MA, Falkovskaya AYu, Mordovin VF, et al. Features of erythrocyte membranes beta-adrenoreactivity in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2022;37(3):98-107. (In Russ.) Манукян М.А., Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф. и др. Особенности бета-адренореактивности мембран эритроцитов у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2022;37(3):98-107. doi:10.29001/2073-8552-2022-37-3-98-107.
7. Stryuk RI, Dlusskaya IG. *Adrenoreactivity and cardiovascular system*. M.: Medicine. 2003. p. 160. (In Russ.) Стрюк Р.И., Длусская И.Г. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система. М: Медицина. 2003. 160 с. ISBN 5-225-04337-2.
8. Garganeeva AA, Aleksandrenko VA, Kuzheleva EA, et al. Beta-adrenergic reactivity of erythrocytes and the progression of heart failure in patients after myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(1):3407. (In Russ.) Гарганеева А.А., Александренко В.А., Кужелева Е.А. и др. Бета-адренореактивность эритроцитов и прогрессирование хронической сердечной недостаточности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(1):3407. doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3407.
9. Borisova EV, Kisteneva IV, Batalov RE, et al. Assessment of myocardial sympathetic innervation and beta-adrenoreactivity in patients with paroxysmal atrial fibrillation before and after catheter treatment of arrhythmia. *Journal of Arrhythmology*. 2018;(91):40-3. (In Russ.) Борисова Е.В., Кистенева И.В., Баталов Р.Е. и др. Оценка симпатической иннервации сердца и бета-адренореактивности у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий до и после катетерного лечения аритмии. *Вестник аритмологии*. 2018;(91):40-3.
10. Ostroumova OD, Borisova EV, Ostroumova TM, et al. 24-Hour Arterial Pressure Variability: Prognostic Significance, Methods of Evaluation, Effect of Antihypertensive Therapy. *Kardiologiya*. 2017;57(12):62-72. (In Russ.) Остроумова О.Д., Борисова Е.В., Остроумова Т.М. и др. Вариабельность артериального давления в течение суток: прогностическое значение, методы оценки и влияние антигипертензивной терапии. *Кардиология*. 2017;57(12):62-72. doi:10.18087/cardio.2017.12.10068.
11. Bangalore S, Davis BR, Cushman WC, et al. Treatment-Resistant Hypertension and Outcomes Based on Randomized Treatment Group in ALLHAT. *Am J Med*. 2017;130(4):439-48. doi:10.1016/j.amjmed.2016.10.002.
12. Blinova NV, Zhernakova YuV, Azimova MO, et al. The influence of systemic and ectopic fat depots on the state of kidney function. *Systemic Hypertension*. 2022;19(4):5-15. (In Russ.) Блинова Н.В., Жернакова Ю.В., Азимова М.О. и др. Влияние системных и эктопических жировых депо на состояние функции почек. *Системные гипертензии*. 2022;19(4):5-15. doi:10.38109/2075-082X-2022-4-5-15.
13. Vyalkova AA, Lebedeva EN, Afonina SN, et al. Kidney diseases and obesity: molecular relationship and new approaches to diagnosis (literature review). *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2017;21(3):25-38. (In Russ.) Вялькова А.А., Лебедева Е.Н., Афонина С.Н. и др. Заболевания почек и ожирение: молекулярные взаимосвязи и новые подходы к диагностике (обзор

- литературы). Нефрология. 2017;21(3):25-38. doi:10.24884/1561-6274-2017-3-25-38.
14. Clinical recommendations. Chronic kidney disease (CKD). Nephrology (Saint-Petersburg). 2021;25(5):10-82. (In Russ.) Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). Нефрология. 2021;25(5):10-82. doi:10.36485/1561-6274-2021-25-5-10-82.
15. Balanova YuA, Shalnova SA, Deev AD, et al. Obesity in russian population — prevalence and association with the non-communicable diseases risk factors. Russian Journal of Cardiology. 2018;(6):123-30. (In Russ.) Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Ожирение в российской популяции — распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. Российский кардиологический журнал. 2018;(6):123-30. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-123-130.
16. Siddiqui M, Judd EK, Jaeger BC, et al. Out-of-Clinic Sympathetic Activity Is Increased in Patients With Masked Uncontrolled Hypertension. Hypertension. 2019;73(1):132-41. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11818.
17. Akhadow SV, Ruzbanova GR, Molchanova GS, et al. Sympathoadrenal system in arterial hypertension patients: activity assessment and clinical value. Russian Journal of Cardiology. 2009;(2):13-7. (In Russ.) Ахадов Ш.В., Рузбанова Г.Р., Молчанова Г.С. и др. Оценка активности и клиническое значение симпатoadренальной системы у больных артериальной гипертензией. Российский кардиологический журнал. 2009;(2):13-7.
18. Zyubanova IV, Falkovskaya AYU, Mordovin VF, et al. Erythrocyte membranes beta-adrenoreactivity changes after renal denervation in patients with resistant hypertension, relationship with antihypertensive and cardioprotective intervention efficacy. Kardiologiya. 2021;61(8):32-9. (In Russ.) Зюбанова И.В., Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф. и др. Особенности изменения бета-адренореактивности мембран эритроцитов у больных резистентной артериальной гипертензией после ренальной денервации, взаимосвязь с антигипертензивной и кардиопротективной эффективностью вмешательства. Кардиология. 2021;61(8):32-9. doi:10.18087/cardio.2021.8.n1556.
19. Tanner RM, Calhoun DA, Bell EK, et al. Prevalence of apparent treatment-resistant hypertension among individuals with CKD. Clin J Am Soc Nephrol. 2013;8(9):1583-90. doi:10.2215/CJN.00550113.
20. De Beus E, Bots ML, van Zuilen AD, et al.; Masterplan study group. Prevalence of Apparent Therapy-Resistant Hypertension and Its Effect on Outcome in Patients With Chronic Kidney Disease. Hypertension. 2015;66(5):998-1005. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05694.
21. Damman K, van Deursen VM, Navis G, et al. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol. 2009;53(7):582-8. doi:10.1016/j.jacc.2008.08.080.

Кардиопульмональное нагрузочное тестирование у пациентов с прекапиллярной легочной гипертензией, имеющих неблагоприятный прогноз

Березина А. В., Злобина И. С., Гончарова Н. С., Симакова М. А., Лапшин К. Б., Моисеева О. М.

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова" Минздрава России. Санкт-Петербург, Россия

Цель. Провести сопоставление клинических и гемодинамических параметров с выживаемостью инцидентных больных идиопатической легочной артериальной гипертензией (ИЛАГ) и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ), имеющих прогностически неблагоприятный паттерн показателей кардиопульмонального нагрузочного тестирования (КПНТ).

Материал и методы. В исследование включены 48 инцидентных случаев с верифицированным диагнозом ИЛАГ ($n=18$) и ХТЭЛГ ($n=30$). Все пациенты обследованы в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества 2015г. В качестве критерия включения выбран вентилаторный эквивалент по диоксиду углерода (CO_2) по данным КПНТ ($\text{VE}/\text{VCO}_2 >44$, свидетельствующий о неблагоприятном прогнозе пациентов).

Результаты. VE/VCO_2 у обследованных пациентов ИЛАГ и ХТЭЛГ в среднем составил $70,6 \pm 0,8$ и не различался в исследуемых группах. Гемодинамические параметры пациентов с ИЛАГ и ХТЭЛГ также указывали на высокий риск развития неблагоприятных событий: сердечный индекс $1,9 \pm 0,1$ и $1,8 \pm 0,1$ л/мин/м², соответственно ($p=0,3$). Пиковое потребление кислорода, уровень анаэробного порога, доставка кислорода на объем выполненной работы были снижены в обеих группах. Но у пациентов с ИЛАГ отсутствовало снижение вентилиации мертвого пространства и степень десатурации при физической нагрузке была больше, чем у пациентов с ХТЭЛГ. Пациенты с ХТЭЛГ имели лучшую выживаемость по сравнению с больными ИЛАГ: 1 год — 89 vs 83%, 3 год — 84 vs 65%, 5 год — 73 vs 35%, 7 год — 55 vs 36%.

Заключение. Среди пациентов с ИЛАГ и ХТЭЛГ, имеющих неблагоприятный прогноз, пациенты с ИЛАГ при физической нагрузке демонстрируют более выраженное снижение резервных возможностей сердечно-сосудистой и дыхательной систем, что негативно отражается на выживаемости пациентов. КПНТ может быть ценным неинвазивным методом стратификации риска летальных исходов у пациентов с ИЛАГ и ХТЭЛГ.

Ключевые слова: кардиопульмональное нагрузочное тестирование, прекапиллярная легочная гипертензия, неблагоприятный прогноз.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при поддержке гранта РНФ, соглашение № 23-15-00-318.

Поступила 20/06-2024

Рецензия получена 02/08-2024

Принята к публикации 30/08-2024



Для цитирования: Березина А. В., Злобина И. С., Гончарова Н. С., Симакова М. А., Лапшин К. Б., Моисеева О. М. Кардиопульмональное нагрузочное тестирование у пациентов с прекапиллярной легочной гипертензией, имеющих неблагоприятный прогноз. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(9):4088. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4088. EDN QLXMD5

Cardiopulmonary exercise testing in patients with precapillary pulmonary hypertension with an unfavorable prognosis

Berezina A. V., Zlobina I. S., Goncharova N. S., Simakova M. A., Lapshin K. B., Moiseeva O. M.

Almazov National Medical Research Center. Saint Petersburg, Russia

Aim. To compare clinical and hemodynamic parameters with survival of incident patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH) and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) with a prognostically unfavorable pattern of cardiopulmonary exercise testing (CPET) parameters.

Material and methods. The study included 48 incident cases with a verified diagnosis of IPAH ($n=18$) and CTEPH ($n=30$). All patients were examined in accordance with the European Society of Cardiology and

the European Respiratory Society guidelines (2015). The inclusion criterion was the ventilatory equivalent for carbon dioxide (CO_2) according to the CPET ($\text{VE}/\text{VCO}_2 >44$, indicating an unfavorable prognosis for patients).

Results. VE/VCO_2 in the examined patients with IPAH and CTEPH averaged $70,6 \pm 0,8$ and did not differ in the study groups. Hemodynamic parameters of patients with IPAH and CTEPH also indicated a high risk of adverse events as follows: cardiac index —

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: moiseeva_om@almazovcentre.ru

[Березина А. В. — г.н.с., руководитель НИЛ кардиопульмонального тестирования, ORCID: 0000-0002-5770-3845, Злобина И. С. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0003-1161-4430, Гончарова Н. С. — к.м.н., с.н.с. НИО некоронарогенных заболеваний сердца, ORCID: 0000-0001-6954-7096, Симакова М. А. — к.м.н., с.н.с. НИО некоронарогенных заболеваний сердца, ORCID: 0000-0001-9478-1941, Лапшин К. Б. — зав. отделением анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии, ORCID: 0000-0002-7337-0972, Моисеева О. М.* — д.м.н., профессор, г.н.с., руководитель НИО некоронарогенных заболеваний сердца, ORCID: 0000-0002-7817-3847].

1,9±0,1 and 1,8±0,1 l/min/m², respectively (p=0,3). Peak oxygen consumption, anaerobic threshold level, oxygen delivery to work performed were reduced in both groups. However, patients with IPAH did not have a decrease in dead space ventilation and desaturation severity during exercise was greater than in patients with CTEPH. Patients with CTEPH had better survival compared to patients with IPAH: 1 year — 89 vs 83%, 3 years — 84 vs 65%, 5 years — 73 vs 35%, 7 years — 55 vs 36%.

Conclusion. Among patients with IPAH and CTEPH who have an unfavorable prognosis, patients with IPAH demonstrate a more pronounced decrease in cardiovascular and respiratory reserves, which negatively affects patient survival. CPET may be a valuable non-invasive method for death risk stratification in patients with IPAH and CTEPH.

Keywords: cardiopulmonary exercise testing, precapillary pulmonary hypertension, unfavorable prognosis.

Relationships and Activities. The study was supported by a grant from the Russian Science Foundation, agreement № 23-15-00-318.

Berezina A. V. ORCID: 0000-0002-5770-3845, Zlobina I. S. ORCID: 0000-0003-1161-4430, Goncharova N. S. ORCID: 0000-0001-6954-7096, Simakova M. A. ORCID: 0000-0001-9478-1941, Lapshin K. B. ORCID: 0000-0002-7337-0972, Moiseeva O. M.* ORCID: 0000-0002-7817-3847.

*Corresponding author:
moiseeva_om@almazovcentre.ru

Received: 20/06-2024

Revision Received: 02/08-2024

Accepted: 30/08-2024

For citation: Berezina A. V., Zlobina I. S., Goncharova N. S., Simakova M. A., Lapshin K. B., Moiseeva O. M. Cardiopulmonary exercise testing in patients with precapillary pulmonary hypertension with an unfavorable prognosis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(9):4088. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4088. EDN QLXMD5

АД — артериальное давление, АП — анаэробный порог, ДЗЛА — давление заклинивания в легочной артерии, ДЛА — давление в легочной артерии, ИЛАГ — идиопатическая легочная артериальная гипертензия, КПКС — катетеризация правых камер сердца, КПНТ — кардиопульмональное нагрузочное тестирование, ЛА — легочная(-ые) артерия(-и), ЛГ — легочная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, МКК — малый круг кровообращения, ПЖ — правый желудочек, ФН — физическая нагрузка, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая ЛГ, ЧСС/VO₂ — прирост частоты сердечных сокращений, ЭхоКГ — эхокардиография, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, PETCO_{2peak} — парциальное давление углекислого газа в конце выдоха, VE/VCO₂ — вентилаторный эквивалент по диоксиду углерода, SpO₂ — насыщение крови кислородом, SvO₂ — насыщение кислородом смешанной венозной крови, VD/VT — соотношения объема физиологического мертвого пространства к дыхательному объему, VO₂ на АП — потребление кислорода на уровне АП, VO₂/ЧСС — кислородный пульс, VO_{2peak} — пиковое потребление кислорода, ΔVO₂/ΔW — прирост потребления кислорода в расчете на выполненную работу.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Кардиопульмональное нагрузочное тестирование (КПНТ) — неинвазивный метод, позволяющий оценить функциональный статус и резервные возможности сердечно-сосудистой, дыхательной и мышечной систем у пациентов с легочной гипертензией (ЛГ).

Что добавляют результаты исследования?

- Благодаря прогностической способности ключевых переменных, КПНТ расширяет возможности для неинвазивной стратификации риска пациентов с различными вариантами ЛГ.
- Несмотря на неблагоприятный по данным КПНТ прогноз больных хронической тромбоэмболической ЛГ, применение хирургических и эндоваскулярных методов лечения оказывает положительное влияние на выживаемость пациентов.

Key messages

What is already known about the subject?

- Cardiopulmonary exercise testing (CPET) is a non-invasive method allowing the assessment of the functional status and reserve capacity of the cardiovascular, respiratory and muscular systems in patients with pulmonary hypertension (PH).

What might this study add?

- Due to the predictive ability of key variables, CPET expands the potential of non-invasive risk stratification in patients with various PH types.
- Despite the unfavorable prognosis of patients with chronic thromboembolic PH according to CPET, the use of surgical and endovascular treatment methods has a positive effect on patient survival.

Введение

Среди основных вариантов легочной гипертензии (ЛГ) наибольший интерес представляют идиопатическая легочная артериальная гипертензия (ИЛАГ) и хроническая тромбоэмболическая ЛГ (ХТЭЛГ), связанная с обструкцией ветвей легочной артерии (ЛА) [1]. Несмотря на различия в патогенезе и морфологии поражения сосудов легких, ИЛАГ и ХТЭЛГ относятся к прекапиллярному гемодинамическому варианту ЛГ [1]. В качестве ключевого механизма патогенеза ИЛАГ рассматриваются повреждение и дисфункция эндотелия, ассоцииро-

ванные с развитием вазоконстрикторных реакций, ремоделированием артерий и артериол малого круга кровообращения (МКК) и редукцией микроциркуляторного русла за счет облитерации мелких артерий [2, 3]. В отличие от ИЛАГ при ХТЭЛГ к увеличению легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) приводит окклюзия проксимальных ЛА фиброзно-измененными тромботическими массами в сочетании с вторичной микроваскулопатией [4]. Течение любого варианта ЛГ определяется выраженностью структурных изменений в сосудах МКК и адаптационными возможностями

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Показатель, М±m	ИЛАГ (n=18)	ХТЭЛГ (n=30)	p
Возраст, лет	39,3±3,1	52,3±2,4	0,002
Женский пол, n (%)	18 (50)	30 (13,3)	0,03
Индекс массы тела, кг/м ²	22,8±4,0	24,5±3,7	0,140
АГ, n (%)	2 (11)	9 (30)	0,116
III ФК, n (%)	18 (100)	30 (100)	
NT-proBNP (пг/мл) Ме (Q25; Q75)	1364,0 (859,8; 3017)	1057,0 (260,8; 2719)	0,04
ЭхоКГ данные			
Индекс объема левого предсердия, мл/м ²	24,4±2,7	34±8,4	0,02
КДР ЛЖ, мм	36,6±1,4	42,5±1,0	0,003
Базальный размер ПЖ, мм	52,3±3	53,8±1,5	0,6
ПЖ:ЛЖ соотношение	1,5±0,09	1,3±0,05	0,1
TAPSE, мм	14,8±1,1	14,7±0,6	0,9
РСДЛА, мм рт.ст.	92,7±5,4	95,1±3,5	0,6
Данные катетеризации правых камер сердца			
Среднее ДЛА, мм рт.ст.	62,8±2,9	56,3±1,4	0,06
ДЗЛА, мм рт.ст.	9,7±1,4	13,5±0,7	0,001
ЛСС, ед. Вуда	18,3±1,7	13,4±0,8	0,02
Давление вПП, мм рт.ст.	10,8±1,5	17,0±1,4	0,01
СИ, л/мин/м ²	1,9±0,1	1,8±0,1	0,3
SpO ₂ , %	93,5±0,7	91,1±0,7	0,03
SvO ₂ , %	60,3±3,2	54,3±1,8	0,1

Примечание: данные представлены в виде средней и стандартной ошибки средней (М±m), если не указано иное. АГ — артериальная гипертензия, ДЗЛА — давление заклинивания легочной артерии, ДЛА — давление в легочной артерии, КДР — конечный диастолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, Ме — медиана, ПЖ — правый желудочек, ПЖ:ЛЖ — отношение базальных размеров ПЖо и ЛЖ в 4-камерной позиции, ПП — правое предсердие, РСДЛА — расчетное систолическое ДЛА, СИ — сердечный индекс, ФК — функциональный класс, ЭхоКГ — эхокардиографические, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, SpO₂ — насыщение крови кислородом по данным пульсоксиметрии, SvO₂ — насыщение кислородом смешанной венозной крови, TAPSE — амплитуда движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана.

правого желудочка. При стратификации риска пациентов с ЛГ традиционно проводят оценку клинических проявлений заболевания, физической работоспособности, уровня N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) как маркера сердечной недостаточности, гемодинамических показателей, а также структурно-функциональных изменений сердца, в первую очередь, правых камер сердца по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) или магнитно-резонансной томографии сердца [1]. Несмотря на высокую предсказательную ценность показателей гемодинамики и шкал стратификации риска летальных исходов [5], течение ИЛАГ и ответ на специфическую терапию у отдельных пациентов могут существенно различаться. Дополнительные возможности для ведения пациентов открывает кардиопульмональное нагрузочное тестирование (КПНТ), значение которого в диагностике и последующем наблюдении пациентов с ЛГ в настоящих рекомендациях недооценено. Недостаточно изучены и особенности патофизиологических механизмов сопряжения сердечно-сосудистой и респираторной систем, определяющие неблагоприятный прогноз больных

с прекапиллярной ЛГ. Вместе с тем, оценка функциональной сопряженности кардиореспираторной системы и индивидуальных особенностей на метаболическом уровне с помощью КПНТ могут внести существенный вклад в понимание патофизиологических механизмов прогрессирования ИЛАГ и ХТЭЛГ, а также улучшить стратификацию риска летальных исходов и персонифицировать подбор лекарственной терапии [6-8]. Основным преимуществом КПНТ является неинвазивная объективизация функционального статуса и резервных возможностей сердечно-сосудистой, дыхательной и мышечной систем как с точки зрения доставки кислорода, так и его утилизации. Степень снижения резервных возможностей и, соответственно, ухудшение доставки кислорода в мышцы, приводящее к снижению переносимости физической нагрузки, служит объективным критерием тяжести и прогноза заболеваний.

Цель настоящего исследования — провести сопоставление клинических и гемодинамических параметров с выживаемостью инцидентных больных ИЛАГ и ХТЭЛГ, имеющих прогностически неблагоприятный паттерн показателей КПНТ.

Материал и методы

За период 2010–2023 гг в проспективное одноцентровое исследование отобраны 48 инцидентных случаев (возраст пациентов от 20 до 73 лет) с верифицированным диагнозом ИЛАГ — 18 больных и ХТЭЛГ — 30 больных (таблица 1). В исследование включены пациенты, которые имели по результатам катетеризации правых камер сердца (КПКС) в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества 2015 г прекапиллярную ЛГ: среднее давление в легочной артерии (ДЛА) ≥ 25 мм рт.ст., ЛСС > 3 ед. Вуда, а также вентилаторный эквивалент по диоксиду углерода (VE/VCO_2) по данным КПНТ > 44 , свидетельствующий о неблагоприятном прогнозе [9].

Критериями не включения в исследование были легочная артериальная гипертензия иной этиологии, чем ИЛАГ; умеренные или тяжелые заболевания легких; ЛГ, ассоциированная с патологией левых отделов сердца; клинически значимые нарушения ритма и проводимости; установленные злокачественные новообразования; сахарный диабет; заболевания щитовидной железы; тяжелая дисфункция почек или печени, анемия или латентный железодефицит; воспалительные заболевания и психические расстройства.

Группы не различались по частоте артериальной гипертензии. Все исследования выполнены у пациентов с ИЛАГ до старта специфической медикаментозной терапии и у пациентов с ХТЭЛГ до хирургического лечения. В качестве фоновой терапии пациенты ИЛАГ и ХТЭЛГ получали петлевые диуретики и антагонисты альдостерона, пациенты с ХТЭЛГ дополнительно получали терапию варфарином. Достоверных различий в уровне гемоглобина среди пациентов ИЛАГ и ХТЭЛГ не выявлено: 153 ± 18 и 148 ± 15 г/л, соответственно ($p=0,279$).

Всем пациентам выполнено ЭхоКГ на аппарате VIVID 7 Dimension. Оценку правых камер сердца проводили по стандартному протоколу в соответствии с рекомендациями 2015 г [10].

Гемодинамику оценивали в ходе КПКС с сосудистым доступом через яремную вену и использованием термодилуционного баллонного катетера Свана-Ганца (B Braun Cordyn TD 7Fr). ЛСС рассчитывали по формуле: (среднее ДЛА — ДЗЛА (давление заклинивания в ЛА)/сердечный выброс. Комплексное исследование функции внешнего дыхания с определением стандартных и динамических показателей вентилиции и статических объемов легких выполняли на аппарате VIASYS Healthcare Hoeschberg (Германия). Дополнительно оценивали диффузионную способность легких по монооксиду углерода с коррекцией на уровень гемоглобина. КПНТ проводили на велоэргометре с одновременной оценкой газообмена. Для газоанализа использовали метод breath-by-breath (анализ каждого дыхательного цикла в режиме реального времени) с помощью системы Oxycan Pro. Пациенты выполняли симптом-лимитированную, непрерывно-возрастающую физическую нагрузку (ФН) на велоэргометре с увеличением нагрузки на 10 Вт/мин. Регистрацию электрокардиограммы, определение насыщения крови кислородом (SpO_2) с помощью пульсоксиметра проводили непрерывно в течение всего теста, мониторинг артериального давления (АД) проводили каждые 2 мин. Субъективные ощущения пациента оценивали по 10-балльной шкале Борга. Критериями прекращения

ФН было достижение максимально возможной ФН или появление симптомов, лимитирующих ее выполнение: выраженная усталость, одышка, пресинкопальные состояния, нарушения ритма сердца, ишемические изменения на электрокардиограмме, боли за грудиной, снижение АД. Ответ сердечно-сосудистой и легочной систем на ФН оценивали по пиковому потреблению кислорода (VO_{2peak}), приросту потребления кислорода в расчете на выполненную работу ($\Delta VO_2/\Delta W$), потребление кислорода на уровне анаэробного порога (VO_2 на АП), приросту частоты сердечных сокращений ($ЧСС/VO_2$) во время ФН, кислородному пульсу ($VO_2/ЧСС$), который является индексом ударного объема, парциальному давлению углекислого газа в конце выдоха ($PETCO_{2peak}$), VE/VCO_2 и уровню АД на пике ФН. Снижение объема вентилиции мертвого пространства при ФН определяли по изменению соотношения объема мертвого пространства к дыхательному объему ($\Delta VD/VT$) в покое и на пике нагрузки.

В соответствии с законодательством РФ и локальными актами НМИЦ им. В.А. Алмазова проведение ретроспективного когортного исследования не требует разрешения Этического комитета. Исследование отражает повседневную клиническую практику в рамках клинических рекомендаций по ведению пациентов с ЛГ [1, 9]. Идентифицируемая информация о пациенте не была представлена в исследовании.

Статистический анализ. Демографические, клинические данные, показатели КПНТ, КПКС, ЭхоКГ и лабораторные данные сравнивали между больными ИЛАГ и ХТЭЛГ, а также между живыми и умершими пациентами в группе пациентов с ИЛАГ. Числовые показатели с нормальным распределением представлены в виде среднего арифметического значения (M) и стандартной ошибки (m); числовые показатели с распределением, отличным от нормального, — как медиана (Me) и интерквартильный размах ($Q25$; $Q75$). Для сравнения количественных данных двух независимых выборок использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения категориальных показателей применяли критерий χ^2 и точный двусторонний тест Фишера. Для оценки связей между анализируемыми параметрами был применен линейный корреляционный анализ. Критерием статистической достоверности получаемых результатов считали общепринятую в медицине величину $p < 0,05$. Анализ выживаемости проводился с использованием кривых Каплана-Мейера и логарифмического рангового критерия для сравнения распределения выживаемости между пациентами. С помощью унивариантного регрессионного анализа Кокса оценивалась взаимосвязь исследуемых показателей с выживаемостью. Учитывая небольшую популяцию пациентов, множественный регрессионный анализ не проводили.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы SPSS Statistics 23.0 (USA).

Результаты

Пациенты с ИЛАГ были достоверно моложе по сравнению с больными ХТЭЛГ, с преобладанием пациентов женского пола. Все пациенты на момент выполнения КПНТ находились в III функциональном классе (ВОЗ) (таблица 1). У 93,3% больных ХТЭЛГ был выявлен долевым и/или сегментар-

Таблица 2

Показатели кардиореспираторного теста

Показатель	ИЛАГ (n=18), M±m	ХТЭЛГ (n=30), M±m	p
VO _{2peak} %Д (норма >85%)	36,5±2,8	38,0±1,7	0,4
VO ₂ на АП, %Д (норма >85%)	31,6±2,4	33,6±2,0	0,4
VO ₂ /W (норма 8-10 мл/мин/Вт)	6,27±0,5	7,2±0,4	0,2
O ₂ пульс, %Д (норма >85%)	51,8±13,9	48,4±9,4	0,1
ЧСС/VO ₂ (норма 4-6 уд./мл/кг)	12,4±3,1	12,3±2,5	0,7
VE/VCO ₂ (норма <34)	68,9±1,4	71,6±1,1	0,1
BR (норма 28%)	49,5±3,7	43,5±2,5	0,1
VD/VT _{peak} , %	23,2±0,8	17,9±1,2	0,005
ΔVD/VT, %	0,8±1,7	5,8±1,1	0,03
SpO _{2peak} , %	86,6±1,1	90,3±0,7	0,008
ΔSpO _{2peak} , %	6,3±0,7	4,3±0,7	0,03

Примечание: VO_{2peak} %Д — пиковое потребление кислорода, выраженное в процентах от должной, VO₂ на АП, %Д — потребление кислорода на уровне анаэробного порога, выраженное в процентах от должной, VO₂/W — доставка кислорода на объем выполненной работы, O₂пульс — кислородный пульс, ЧСС/VO₂ — прирост частоты сердечных сокращений при ФН, VE/VCO₂ — вентиляционный эквивалент по CO₂, BR — резерв дыхания, VD/VT — соотношение объема вентиляции мертвого пространства к дыхательному объему на пике ФН, ΔVD/VT — степень изменения значений соотношения объема вентиляции мертвого пространства к дыхательному объему между покоем и пиком ФН, SpO_{2peak} — сатурация кислорода на пике ФН, ΔSpO_{2peak} — степень изменения значений показателя между покоем и пиком.

ный уровень поражений ЛА. VE/VCO₂ составил — 70,6±0,8 в общей группе. При этом у 43,8% пациентов его значение было >44, а у 56,3% не определялся в связи с очень высокими значениями. По средним значениям VE/VCO₂ больные ИЛАГ и ХТЭЛГ не различались.

Уровень NT-proBNP был достоверно выше у пациентов с ИЛАГ. У пациентов с ХТЭЛГ отмечено увеличение индекса объема левого предсердия и большие значения конечного диастолического размера левого желудочка (ЛЖ) по сравнению с пациентами с ИЛАГ. Достоверных различий в показателях, характеризующих состояние правого желудочка (ПЖ), не выявлено. Однако у всех пациентов с ИЛАГ нумеристически соотношение ПЖ и ЛЖ было большим по сравнению с больными ХТЭЛГ ($\chi^2=4,1$, $p=0,04$).

Величины сердечного индекса и насыщения кислородом (сатурации) смешанной венозной крови (SvO₂), которые традиционно рассматриваются в качестве предикторов неблагоприятного прогноза, были сопоставимы в исследуемых группах. Вместе с тем, ЛСС и SpO₂ были более высокими у больных ИЛАГ, тогда как ДЗЛА и центральное венозное давление были значительно выше у пациентов с ХТЭЛГ. Выявлена тенденция к повышению среднего ДЛА у больных ИЛАГ ($p=0,06$). В обеих группах пациентов сердечный индекс и SvO₂ были значительно снижены: $\leq 2,0$ л/мин/м² и SvO₂ <60%, соответственно. По сравнению с ИЛАГ у больных ХТЭЛГ чаще регистрировались более высокие значения центрального венозного давления и более низкий уровень SvO₂.

Показатели спирометрии и бодиплетизмографии находились в пределах референтных значений и достоверно не различались между анализируе-

мыми группами. Диффузионная способность легких по монооксиду углерода была умеренно снижена как у больных ИЛАГ, так и ХТЭЛГ — 52,3±5,34 и 64,1±3,3%, соответственно ($p>0,1$).

Пиковое потребление кислорода, уровень АП, ΔVO₂/ΔW в обеих группах были снижены относительно должных значений. У пациентов с ИЛАГ и ХТЭЛГ регистрировался нефизиологичный прирост сердечного выброса, что характеризовалось низким значением VO₂/ЧСС и ускоренным приростом ЧСС. Легочный резерв был сохранен у подавляющего большинства пациентов, при том, что у всех пациентов наблюдалась гипервентиляция при нормальном паттерне дыхания. Вместе с тем, SpO₂ на пике ФН достоверно снижалась у всех исследуемых пациентов. Однако степень десатурации при ФН была выше у больных ИЛАГ по сравнению с пациентами с ХТЭЛГ. Кроме того, у больных ИЛАГ соотношение VD/VT на пике ФН было больше, чем у больных ХТЭЛГ. Наряду с этим для больных ИЛАГ было характерно меньшее снижение ΔVD/VT при ФН, чем при ХТЭЛГ (таблица 2).

При проведении корреляционного анализа наиболее важные взаимосвязи установлены между величиной сердечного индекса и такими параметрами КПНТ, как VO₂/ЧСС и VE/VCO₂ (таблица 3). Разнонаправленность корреляционных связей у пациентов с ИЛАГ и ХТЭЛГ между другими гемодинамическими показателями и параметрами КПНТ можно объяснить различиями в патогенезе заболеваний и ограниченностью исследуемых выборок.

При анализе общей выборки пациентов с ЛГ методом линейного регрессионного анализа установлено, что показатель VE/VCO₂ тесно связан с величиной сердечного индекса ($r^2=0,2$, $p=0,003$),

Таблица 3

Взаимосвязи гемодинамических параметров
с показателями кардиопульмонального нагрузочного тестирования

Показатель	ИЛАГ, n=18		ХТЭЛГ, n=30	
	r	p	r	p
1 VO_{2peak} — СИ	0,09	0,72	0,34	0,03
2 VO_2/W — ЛСС	-0,22	0,37	-0,39	0,04
3 $O_{2пульс}$ — СИ	0,53	0,02	0,42	0,02
4 $O_{2пульс}$ — КДР ЛЖ	0,5	0,04	0,52	0,003
5 $O_{2пульс}$ — ЛСС	-0,44	0,07	-0,52	0,004
6 $O_{2пульс}$ — ПЖ:ЛЖ	-0,04	0,89	-0,42	0,02
7 VE/VCO_2 — СИ	-0,53	0,02	-0,43	0,02
8 VE/VCO_2 — TAPSE	-0,56	0,02	0,09	0,65
9 VO_{2peak} — среднее ДЛА	0,3	0,23	0,57	0,001
10 VD/VT_{peak} — SvO_2	-0,04	0,92	-0,42	0,02

Примечание: ДЛА — давление в легочной артерии, ИЛАГ — идиопатическая легочная артериальная гипертензия, КДР — конечный диастолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, ПЖ — правый желудочек, СИ — сердечный индекс, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, $\Delta VO_2/\Delta W$ — потребление кислорода на объем выполненной работы, VE/VCO_2 — вентиляционный эквивалент CO_2 , $O_{2пульс}$ — кислородный пульс, VD/VT_{peak} — соотношение объема вентиляции мертвого пространства к дыхательному объему на пике физической нагрузки, VO_{2peak} — пиковое потребление кислорода, TAPSE — амплитуда движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана.

Таблица 4

Результаты унивариантного регрессионного анализа в группе пациентов с ИЛАГ

	β	SD	95% ДИ		t-знач.	Wald test.	p	OR	95% ДИ	
			Нижняя	Верхняя					Нижняя	Верхняя
% DVO_{2peak}	-0,081	0,036	-0,151	-0,011	-2,254	5,081	0,024	0,923	0,860	0,990
BR	0,043	0,022	0,001	0,086	1,970	3,882	0,049	1,044	1,000	1,089
% DVO_2 на АП	-0,079	0,041	-0,160	0,001	-1,927	3,715	0,054	0,924	0,852	1,001
Возраст	-0,081	0,037	-0,153	-0,009	-2,208	4,8756	0,027	0,922	0,858	0,991

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ИЛАГ — идиопатическая легочная артериальная гипертензия, BR — резерв дыхания, SD — стандартная ошибка, Wald test — статистический тест Вальда, OR — odds ratio (отношение шансов), % DVO_{2peak} — процент должного пикового потребления кислорода, % DVO_2 на АП — потребление кислорода на уровне анаэробного порога, выраженное в процентах от должной величины.

среднего ДЛА ($r^2=0,3$, $p=0,008$), соотношением ПЖ и ЛЖ ($r^2=0,5$, $p=0,001$), амплитудой движения кольца трикуспидального клапана как маркера систолической дисфункции ПЖ ($r^2=0,4$, $p=0,001$); в то же время величина VO_{2peak} находилась в зависимости от ЛСС и среднего ДЛА ($r^2=0,2$; $p=0,04$) и ($r^2=0,6$; $p=0,001$), соответственно.

В группе пациентов с ИЛАГ длительность заболевания от появления симптомов до выполнения КПНТ составляла $2,6 \pm 0,4$ года (6 мес.; 7 лет). За период наблюдения с 2008 по 2021гг в группе пациентов ИЛАГ ($n=18$) умерли 10 (62,5%) больных, с двумя пациентами контакт потерян. Основной причиной летальных исходов стало прогрессирование заболевания с развитием тяжелой правожелудочковой сердечной недостаточности. Умершие пациенты с ИЛАГ отличались большей длительностью заболевания — $9,1 \pm 1,1$ vs $5,6 \pm 1,3$ года ($p=0,03$), более высокими цифрами среднего ДЛА — $69,5 \pm 3,5$ vs $55,3 \pm 2,9$ мм рт.ст. ($p=0,01$) и более низкой диффузионной способностью легких — $43,1 \pm 5$, vs $66,5 \pm 12,3\%$ ($p=0,04$) по сравнению с живыми.

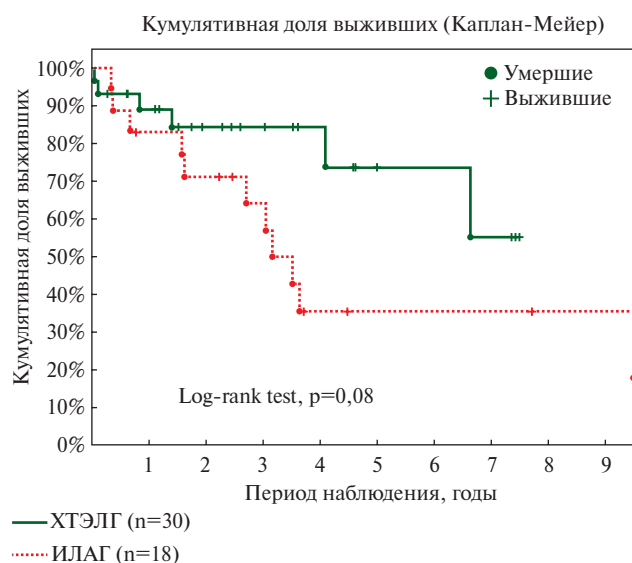


Рис. 1 Кривая Каплана-Мейера кумулятивной выживаемости пациентов с ИЛАГ и ХТЭЛГ.

Примечание: ИЛАГ — идиопатическая легочная артериальная гипертензия, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия.

В группе пациентов с ХТЭЛГ длительность заболевания от появления симптомов до выполнения КПНТ составляла $5,5 \pm 0,6$ года (12 мес.; 10 лет). За период наблюдения с 2006 по 2022 гг умерли 4 (13,3%) пациента. Периоперационные осложнения ($n=2$) и прогрессирование правожелудочковой сердечной недостаточности ($n=2$) были причинами смерти у 4 пациентов с ХТЭЛГ. В остальных случаях ($n=26$, 86,7%) всем пациентам успешно выполнено хирургическое лечение ХТЭЛГ (тромбэндартерэктомия и/или баллонная ангиопластика).

Пациенты с ХТЭЛГ имели лучшую выживаемость ($p=0,08$) по сравнению с больными ИЛАГ: на 1 год — 89 vs 83%, на 3 года — 84 vs 65%, на 5 лет — 73 vs 35%, на 7 лет — 55 vs 36%, соответственно (рисунк 1).

По данным унивариантного регрессионного анализа у пациентов с ИЛАГ выявлена взаимосвязь возраста, VO_{2peak} , дыхательного резерва и VO_2 на АП с выживаемостью (таблица 4). Однако отношение шансов (odds ratio, OR) в полученных корреляционных взаимосвязях близко к 1,0. Не выявлены достоверные корреляционные взаимосвязи между показателями ЭхоКГ, бодиплетизмографии, диффузионной способности легких и выживаемостью у пациентов с ИЛАГ, что, вероятно, связано с небольшим объемом выборки и включением пациентов с критериями исходно высокого риска по КПНТ.

Обсуждение

Оценка прогноза заболевания имеет важное значение в клинической практике для выбора адекватной тактики лечения. КПНТ признан объективным методом оценки резервных возможностей сердечно-сосудистой и легочной систем, степень снижения которых определяет тяжесть и прогноз больных с ЛГ. Согласно клиническим рекомендациям, критериями неблагоприятного прогноза у больных с прекапиллярной ЛГ по результатам КПНТ являются $VO_{2peak} < 11$ мл/мин/кг и $VE/VCO_2 > 44$ [1, 9]. По мнению большинства исследователей, VE/VCO_2 — более объективный показатель неблагоприятного прогноза, т.к. его величина не зависит от мотивации пациента в отличие от VO_{2peak} , а определяется метаболическим профилем и резервными возможностями сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Ранее нами установлена прямая связь между показателями КПНТ и степенью тяжести ЛГ [6]. Отмечено, что VE/VCO_2 увеличивается, а VO_{2peak} , VO_2 на АП, $VO_2/ЧСС$ и $PETCO_{2peak}$ (парциальное давление углекислого газа в конце выдоха) $\Delta VO_2/\Delta W$ снижаются по мере прогрессирования ЛГ. Особенностью настоящего исследования стало включение пациентов с ИЛАГ и ХТЭЛГ с вентиляторным эквивалентом по диоксиду углерода >44 в попытке выявить сходство

и различие двух нозологических форм прекапиллярной ЛГ. Установлено, что в обеих группах величина VE/VCO_2 была ассоциирована с такими прогностическими маркерами, как величина сердечного индекса, соотношение базальных размеров ПЖ и ЛЖ, а также амплитуда движения кольца трикуспидального клапана. Таким образом, подтверждена связь между VE/VCO_2 и функциональным состоянием сердечно-сосудистой системы как у пациентов с ИЛАГ, так и ХТЭЛГ.

Сравнительный анализ результатов ЭхоКГ и КПКС у больных ИЛАГ и ХТЭЛГ показал, что пациенты с ИЛАГ имели более высокий уровень ЛСС и нумеристически более высокий уровень среднего ДЛА. В совокупности с компримированным ЛЖ это свидетельствует о большей степени поражения артериального русла МКК и, соответственно, ремоделирования правых камер сердца по сравнению с пациентами с ХТЭЛГ. У пациентов с ХТЭЛГ значения ДЗЛА и индекс объема левого предсердия были выше, что, вероятно, можно объяснить возрастными особенностями группы и наличием сопутствующей артериальной гипертензии. Более высокие значения центрального венозного давления у пациентов с ХТЭЛГ обусловлены быстрым развитием дисфункции ПЖ как на фоне формирования микроваскулопатии, так и вследствие раннего возврата отраженной волны за счет хронической обструкции проксимальных отделов ветвей ЛА [11].

Хорошо известно, что ФН вызывает активацию резервных возможностей сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также позволяет выявить нарушение транспорта и метаболизма кислорода [12-14]. В физиологических условиях увеличение доставки кислорода происходит за счет прироста сердечного выброса, минутной вентиляции, венозного возврата, уровня систолического АД, легочного кровотока, а также перераспределения кровотока к работающим мышцам, снижения ЛСС и уровня диастолического АД. Снижение доставки кислорода обусловлено неадекватным приростом сердечного выброса, нарушением вентиляторно-перфузионных отношений и диффузионной способности легких.

Результаты КПНТ у обследованных пациентов показали сопоставимое между группами уменьшение доставки кислорода, что характеризуется снижением VO_{2peak} , VO_2 на АП, $\Delta VO_2/\Delta W$. Неадекватная доставка кислорода при возрастающей ФН со стороны сердечно-сосудистой системы характеризовалась нефизиологическим приростом сердечного выброса, а именно, низким приростом $VO_2/ЧСС$, который является индексом ударного объема. Основными причинами неадекватного прироста сердечного выброса у больных ЛГ является уменьшение преднагрузки ЛЖ вследствие дилатации

и снижения сократительной способности ПЖ и парадоксального движения межжелудочковой перегородки, что обуславливает уменьшение объема ЛЖ. Данный механизм снижения сердечного выброса в настоящем исследовании подтверждается корреляционной связью между $VO_2/ЧСС$ и конечным диастолическим размером ЛЖ. Одним из механизмов компенсации сниженной вследствие сердечной дисфункции доставки кислорода является увеличение минутной вентиляции, а маркером неэффективности минутной вентиляции служит повышение VE/VCO_2 . У пациентов обеих групп VE/VCO_2 был значимо повышен по сравнению с должными значениями, что отражает низкую эффективность минутной вентиляции, которая обусловлена как неадекватным приростом сердечного выброса, так и ухудшением вентиляторно-перфузионных отношений и диффузии в легких у больных прекапиллярной ЛГ.

В норме оптимальная доставка кислорода в легких при ФН происходит за счет дилатации и рекрутирования функционирующих капилляров, что сопровождается снижением ЛСС и увеличением емкости микроциркуляторного русла [13]. Ремоделирование сосудов МКК, приводящее к развитию ЛГ, нарушает перфузию вентилируемых альвеол и вентиляторно-перфузионные отношения. Об этом свидетельствует увеличение вентиляции мертвого пространства. Одним из факторов повышения VE/VCO_2 может служить снижение диффузионной способности легких, которое зарегистрировано у всех обследованных нами пациентов с ИЛАГ и ХТЭЛГ. Дополнительным стимулом увеличения минутной вентиляции может быть гипоксемия, которая развивается вследствие ухудшения диффузии через альвеолярно-капиллярную мембрану за счет отсутствия адекватного прироста диффузионной поверхности и повышения вязкости крови в сосудах МКК на фоне ФН [15].

В настоящем исследовании у больных ИЛАГ SpO_2 на пике ФН была достоверно ниже, а степень десатурации значимо выше по сравнению с пациентами с ХТЭЛГ. Кроме того, только у пациентов с ИЛАГ было выявлено отсутствие снижения вентиляции мертвого пространства при возрастающей ФН. Подобный паттерн дыхания свидетельствует о более выраженных нарушениях вентиляторно-перфузионных отношений у больных ИЛАГ по сравнению с пациентами с ХТЭЛГ. Установлено, что соотношение VD/VT на пике ФН ассоциировано с высокими цифрами центрального венозного давления и сниженной SpO_2 по данным пульсоксиметрии. С учетом более выраженной структурно-функциональной перестройки сердца и тяжести поражения артериального русла МКК у больных ИЛАГ можно предположить, что компенсаторные воз-

можности сердца и легких уже задействованы в покое и, соответственно, ограничены в условиях ФН, определяя выраженность нарушений газообмена.

Возможно, ключевое значение, определяющее особенности декомпенсации у больных ИЛАГ и ХТЭЛГ с неблагоприятным прогнозом, имеют различия в количестве, скорости и морфологии ремоделирования ЛА. У пациентов с ИЛАГ при патоморфологических исследованиях выявляют генерализованное поражение мелких ЛА, что и обуславливает высокое ЛСС и значимое ухудшение вентиляторно-перфузионных отношений. А быстрое прогрессирование легочной васкулярной болезни у пациентов с ИЛАГ приводит к тяжелому дезадаптивному ремоделированию ПЖ. В патогенезе ХТЭЛГ первичную роль играет механическая обструкция вследствие нарушения лизиса тромботических масс в ЛА крупного и среднего калибра и в меньшей степени ремоделирование более мелких артерий, которое выражено в различной степени и развивается отсроченно [4].

Ограничения исследования. Небольшой объем выборки и включение пациентов с ИЛАГ и ХТЭЛГ с критериями исходно высокого риска по данным КПНТ не позволил оценить прогностическую ценность различных параметров КПНТ в зависимости от варианта ЛГ.

Заключение

Достоверная корреляционная взаимосвязь VE/VCO_2 с гемодинамическими параметрами высокого риска, структурно-функциональными показателями ПЖ у пациентов с ИЛАГ и ХТЭЛГ подтверждает возможность использования КПНТ для определения степени тяжести и оценки прогноза различных вариантов ЛГ.

Использование КПНТ при динамическом наблюдении пациентов с ИЛАГ и ХТЭЛГ для оценки эффективности лечения и стратификации риска летальности может быть ценным неинвазивным методом, который нуждается в дальнейшем исследовании в сопоставлении с показателями КПКС и другими установленными детерминантами прогноза.

Более тяжелые нарушения газообмена в легких, регистрируемые при КПНТ у пациентов с ИЛАГ по сравнению с больными ХТЭЛГ, свидетельствуют о различиях в патогенезе двух заболеваний.

Несмотря на неблагоприятный по данным КПНТ прогноз больных ХТЭЛГ, хирургическое и эндоваскулярное лечение положительно влияло на выживаемость пациентов.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при поддержке гранта РНФ, соглашение № 23-15-00-318.

Литература/References

- Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, et al. ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2023;61:2200879. doi:10.1183/13993003.00879-2022.
- Pulmonary hypertension. Edited by S. N. Avdeev. Moscow. GEOTAR-Media. 2019. 608 p. (In Russ.) Легочная гипертензия. Под редакцией С. Н. Авдеева. Москва. ГЭОТАР-Медиа. 2019. 608 с. ISBN: 9785970450000.
- Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J*. 2019;53:1801887. doi:10.1183/13993003.01887-2018.
- Simonneau G, Dorfmüller P, Guignabert C, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the magic of pathophysiology. *Ann Cardiothorac Surg*. 2022;11:106-19. doi:10.21037/acs-2021-pte-10.
- Galiè N, Channick RN, Frantz RP, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53:1801889. doi:10.1183/13993003.01889-2018.
- Kyzymly AV, Berezina AV, Ryzhkov AV, et al. Cardiopulmonary Testing as a Method of Assessing Severity of Patients with Precapillary Pulmonary Hypertension. *Kardiologiya*. 2014;54(12):22-8. (In Russ.) Казымлы А. В., Березина А. В., Рыжков А. В. др. Кардиопульмональное тестирование как метод оценки тяжести состояния больных с прекапиллярной легочной гипертензией. *Кардиология*. 2014;54(12):22-8. doi:10.18565/cardio.2014.12.22-28.
- Simakova MA, Zlobina IS, Berezina AV, et al. Cardiopulmonary exercise testing for treatment effect assessment in chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. *Kardiologiya*. 2022;62:44-54. (In Russ.) Симакова М. А., Злобина И. С., Березина А. В. и др. Место кардиопульмонального нагрузочного тестирования в оценке эффективности лечения пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. *Кардиология*. 2022;62:44-54. doi:10.18087/cardio.2022.4.n1611.
- Forbes LM, Bull TM, Lahm T, et al. Exercise Testing in the Risk Assessment of Pulmonary Hypertension. *Chest*. 2023;164:736-46. doi:10.1016/j.chest.2023.04.013.
- 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Respir J*. 2015;46:903-75. doi:10.1183/13993003.51032-2015.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal — Cardiovascular Imaging*. 2015;16:233-71. doi:10.1093/ehjci/jev014.
- Fukumitsu M, Westerhof BE, Ruigrok D, et al. Early return of reflected waves increases right ventricular wall stress in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;319:H1438-50. doi:10.1152/ajpheart.00442.2020.
- Berezina AV, Kozlenok AV. The cardiopulmonary test in the cardiology. *Translational Medicine*. 2014;2:13-7. (In Russ.) Березина А. В., Козленок А. В. Кардиопульмональное тестирование в кардиологии. *Трансляционная медицина*. 2014;2:13-7. doi:10.18705/2311-4495-2014-0-2-105-116.
- Pezzuto B, Agostoni P. The Current Role of Cardiopulmonary Exercise Test in the Diagnosis and Management of Pulmonary Hypertension. *J Clin Med*. 2023;12:5465. doi:10.3390/jcm12175465.
- Kobelelev E, Bergen TA, Tarkova AR, et al. COVID-19 as a cause of chronic pulmonary hypertension: pathophysiological rationale and potential of instrumental investigations. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2844. (In Russ.) Кобелев Е., Берген Т. А., Таркова А. Р. и др. COVID-19 как причина хронической легочной гипертензии: патофизиологическое обоснование и возможности инструментальной диагностики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):2844. doi:10.15829/1728-8800-2021-2844.
- Balady J, Arena R, Sietsema K, et al. American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology. Council on Epidemiology and Prevention. Council on Peripheral Vascular Disease. Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;122:191-225. doi:10.1161/CIR.0b013e3181e52e69.

амлодипин ■ лизиноприл ■ розувастатин



ЭКВАМЕР®



ВРЕМЯ ЖИТЬ!

Достижение
целевого уровня
холестерина

Суточный контроль
артериального
давления

Одна капсула
один раз
в сутки

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЭКВАМЕР®

Регистрационный номер: ЛП-003094 от 07.05.2020. Международное непатентованное наименование: амлодипин + лизиноприл + розувастатин. **Лекарственная форма:** капсулы. **Состав:** Эквамер® в капсулах 5 мг / 10 мг / 10 мг; 5 мг / 10 мг / 20 мг; 10 мг / 20 мг / 10 мг; 10 мг / 20 мг / 20 мг содержащих соответственно амлодипин 5 мг / лизиноприл 10 мг / розувастатин 10 мг, амлодипин 5 мг / лизиноприл 10 мг / розувастатин 20 мг, амлодипин 10 мг / лизиноприл 20 мг / розувастатин 10 мг, амлодипин 10 мг / лизиноприл 20 мг / розувастатин 20 мг. Содержит лактозу в качестве вспомогательного вещества. **Показания к применению:** Эквамер® – комбинированный гипотензивный и гиполипидемический препарат. Показан в качестве заместительной терапии у взрослых пациентов, состояние которых уже адекватно контролируется приемом амлодипина, лизиноприла и розувастатина в тех же дозах, что и в препарате Эквамер®, при лечении артериальной гипертензии и сопутствующей дислипидемии: первичная гиперхолестеринемия (тип IIa по классификации Фредриксона, за исключением семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb по классификации Фредриксона), когда диета и другие немедикаментозные методы (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными; семейная гиперхолестеринемия, когда диета или другая липидснижающая терапия (например, ЛПНП-аферез) недостаточно эффективна; гипертриглицеридемия (тип IV по классификации Фредриксона). **Способ применения и дозы:** Эквамер® можно принимать внутрь по 1 капсуле 1 раз в сутки, независимо от времени приема пищи. Доза препарата подбирается после ранее проведенного титрования доз отдельных компонентов препарата. Пациенты с почечной недостаточностью: Во время терапии препаратом Эквамер® следует контролировать функцию почек, содержание калия и натрия в плазме крови. Пациенты с печеночной недостаточностью: Препарат Эквамер® противопоказан пациентам с заболеваниями печени в активной фазе и пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. Дети и подростки (до 18 лет): Безопасность и эффективность препарата Эквамер® у детей и подростков не установлена. Пожилые пациенты (старше 65 лет): У пожилых пациентов препарат Эквамер® следует применять с осторожностью. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к амлодипину или другим производным дигидропиридина, повышенная чувствительность к лизиноприлу или другим ингибиторам АПФ, повышенная чувствительность к розувастатину, повышенная чувствительность к любому из вспомогательных веществ препарата, ангионевротический отек в анамнезе, в том числе и от применения ингибиторов АПФ, наследственный или идиопатический ангионевротический отек, тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт. ст.), обструкция выводного тракта левого желудочка (включая тяжелый аортальный стеноз), гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта

миокарда, одновременное применение препарата Эквамер® с алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м²), одновременное применение с ингибиторами нейтральной эндопептидазы (например с препаратами содержащими сакубитрил), нестабильная стенокардия (за исключением стенокардии Принцметала), заболевание печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови, а также любое повышение активности трансаминаз (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы), тяжелые нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин), миопатия, одновременный прием циклоспорина, предрасположенность к развитию миотоксических осложнений, у женщин: беременность, период грудного вскармливания, отсутствие адекватных методов контрацепции, детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены), непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция. Пациенты с печеночной недостаточностью: опыт применения розувастатина у пациентов с баллом выше 9 по шкале Чайлд-Пью отсутствует. Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами Данные о влиянии препарата на способность к управлению транспортными средствами и механизмами отсутствуют. В связи с возможным чрезмерным снижением АД, возникновением головокружения, сонливости и подобных побочных явлений следует соблюдать осторожность при выполнении потенциально опасных видов деятельности, требующих особого внимания и быстрых реакций (управление автомобилем и другими транспортными средствами, работа с движущимися механизмами, работа диспетчера и оператора и т.п.). **Побочные действия,** ожидающиеся при одновременном применении амлодипина, лизиноприла и розувастатина соответствуют таковым при раздельном приеме компонентов комбинации: головная боль, головокружение, нарушение сна; астения; усиленное сердцебиение; периферические отеки (лодыжек и стоп), «приливы»; тошнота, боли в животе, запор; выраженное снижение АД; «сухой» кашель; синусит; печеночная недостаточность; нарушение функции почек; миалгия. **С другими возможными побочными явлениями вы можете ознакомиться в полной версии инструкции по применению препарата. Условия хранения:** в защищенном от влаги месте при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке. **Условия отпуска:** по рецепту. Перед применением необходимо ознакомиться с полной версией инструкции по медицинскому применению препарата.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения на научно-практических мероприятиях и конференциях.

Инструкция по медицинскому применению препарата Эквамер от 17.03.2023. ЛП-№(001991)-(PFRU)



ГЕДЕОН РИХТЕР

Здоровье — наша миссия

ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА», Россия
119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 8
+7 [495] 987-1880, e-mail: GRFarma@g-richter.ru

KEDP/DAE9NB

Факторы, ассоциированные с кальцинозом каротидных артерий в общей популяции трудоспособного возраста

Кавешников В. С., Трубачева И. А., Кузьмичкина М. А., Ваизов В. Х.

Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБНУ "Томский национальный исследовательский медицинский центр" Российской академии наук. Томск, Россия

Цель. Изучить факторы, связанные с кальцинозом каротидных артерий как маркером атеросклеротического поражения в общей популяции трудоспособного возраста.

Материал и методы. Изучены данные репрезентативной выборки неорганизованного населения 25-64 лет (ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации, n=1412), прошедшей стандартный кардиологический скрининг и оценку характеристик структуры каротидных атеросклеротических бляшек (АСБ) ультразвуковым методом. Все респонденты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. В ассоциативный анализ включали социально-демографические, анамнестические, лабораторные, ультразвуковые признаки. Применялись методы однофакторной и многофакторной статистики.

Результаты. Частота выявления кальцинированных АСБ (кАСБ) составила 5,4%; 7,8% у мужчин, 3,7% у женщин (OR — odds ratio=2,2; p=0,001). С вероятностью выявления кАСБ ассоциировались: мужской пол (OR=3,9; p<0,001), возраст (OR=1,2; p<0,001), общий холестерин (женщины, ОШ=1,7; p=0,001), тиреотоксикоз в анамнезе (OR=2,1; p=0,034), остеопороз (OR=2,6; p=0,009), курение (OR=1,8; p=0,046). Шансы того, что выявленная бляшка окажется с кальцинатами, были выше у лиц 4-го квартиля распределения по среднему размеру АСБ (OR=3,8; p<0,001) и при наличии следующих факторов: мужской пол (OR=1,9; p=0,031), возраст ≥55 лет (OR=4,3; p<0,001), остеопороз (OR=3,2; p=0,007), уровень холестерина липопротеинов высокой плотности ≥1,3 ммоль/л (OR=2,0; p=0,025).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют об ассоциации каротидного кальциноза как с традиционными кардиоваскулярными факторами риска, так и системными заболеваниями,

связанными с нарушением фосфорно-кальциевого обмена (тиреотоксикоз, остеопороз). Результаты исследования могут быть полезны в практическом здравоохранении, при планировании исследований, разработке профилактических технологий.

Ключевые слова: атеросклеротическая бляшка, каротидный кальциноз, общая популяция, ассоциативные факторы, сонные артерии, ультразвуковое исследование, факторы риска.

Отношения и деятельность: нет.

Благодарности. Авторы выражают глубокую признательность участникам исследования ЭССЕ-РФ, внесшим вклад в сбор данных, использованных в данной публикации. Отдельную благодарность авторы выражают координатору исследования ЭССЕ-РФ, д.м.н. Ю. В. Жернаковой (Москва), Т. И. Коткиной (Москва) за определение креатинина и некоторых параметров липидного профиля в рамках исследования ЭССЕ-РФ.

Поступила 03/06-2024

Рецензия получена 17/06-2024

Принята к публикации 23/07-2024



Для цитирования: Кавешников В. С., Трубачева И. А., Кузьмичкина М. А., Ваизов В. Х. Факторы, ассоциированные с кальцинозом каротидных артерий в общей популяции трудоспособного возраста. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(9):4062. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4062. EDN KLQATB

Factors associated with carotid artery calcification in the general working-age population

Kaveshnikov V. S., Trubacheva I. A., Kuzmichkina M. A., Vaizov V. Kh.

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center. Tomsk, Russia

Aim. To study factors associated with carotid artery calcification as an atherosclerotic marker in the general working-age population.

Material and methods. The data of a representative ESSE-RF sample aged 25-64 years (n=1412) were studied. They underwent standard cardiology screening and assessment of carotid plaque (CP) characteristics using ultrasound. All respondents signed an informed consent to participate in the study. The association analysis

included socio-demographic, anamnestic, laboratory, and ultrasound characteristics. Univariate and multivariate statistics were used.

Results. The prevalence of detection of calcified CP (cCP) was 5,4% — 7,8% in men and 3,7% in women (odds ratio (OR)=2,2; p=0,001). The probability of cCP detection was associated with following factors: male sex (OR=3,9; p<0,001), age (OR=1,2; p<0,001), total cholesterol (women, OR=1,7; p=0,001), history of thyrotoxicosis (OR=2,1;

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: kaveshnikov29@yandex.ru

[Кавешников В. С.* — к.м.н., в.н.с. лаборатории регистров сердечно-сосудистых заболеваний, высокотехнологичных вмешательств и телемедицины, ORCID: 0000-0002-0211-4525, Трубачева И. А. — д.м.н., зам. директора по научно-организационной работе, руководитель отдела популяционной кардиологии, ORCID: 0000-0003-1063-7382, Кузьмичкина М. А. — к.м.н., н.с. лаборатории регистров сердечно-сосудистых заболеваний, высокотехнологичных вмешательств и телемедицины, ORCID: 0000-0002-5587-3947, Ваизов В. Х. — к.м.н., м.н.с. лаборатории регистров сердечно-сосудистых заболеваний, высокотехнологичных вмешательств и телемедицины, ORCID: 0000-0003-0004-7717].

$p=0,034$), osteoporosis ($OR=2,6$; $p=0,009$), and smoking ($OR=1,8$; $p=0,046$). The odds that the detected plaque would be calcified were higher in individuals in the 4th quartile of mean plaque size distribution ($OR=3,8$; $p<0,001$) and in the presence of the following factors: male sex ($OR=1,9$; $p=0,031$), age ≥ 55 years ($OR=4,3$; $p<0,001$), osteoporosis ($OR=3,2$; $p=0,007$), high-density lipoprotein cholesterol level $\geq 1,3$ mmol/l ($OR=2,0$; $p=0,025$).

Conclusion. The obtained data indicate an association of carotid calcification with both traditional cardiovascular risk factors and systemic diseases associated with impaired calcium and phosphorus metabolism (thyrotoxicosis, osteoporosis). The study results can be useful in practical healthcare, research, and developing preventive technologies.

Keywords: atherosclerotic plaque, carotid calcification, general population, associative factors, carotid arteries, ultrasound, risk factors.

Relationships and Activities: none.

Acknowledgements. The authors express their deep gratitude to the participants of the ESSAY-RF study who contributed to the collection of

data used in this publication. The authors express special gratitude to the coordinator of the ESSE-RF study, PhD Yu. V. Zhernakova (Moscow), T. I. Kotkina (Moscow) for determining creatinine and some parameters of the lipid profile within the framework of the ESSE-RF study.

Kaveshnikov V. S.* ORCID: 0000-0002-0211-4525, Trubacheva I. A. ORCID: 0000-0003-1063-7382, Kuzmichkina M. A. ORCID: 0000-0002-5587-3947, Vaizov V. Kh. ORCID: 0000-0003-0004-7717.

*Corresponding author:
kaveshnikov29@yandex.ru

Received: 03/06-2024

Revision Received: 17/06-2024

Accepted: 23/07-2024

For citation: Kaveshnikov V. S., Trubacheva I. A., Kuzmichkina M. A., Vaizov V. Kh. Factors associated with carotid artery calcification in the general working-age population. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(9):4062. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4062. EDN KLQATB

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АСБ — атеросклеротическая бляшка, ДИ — доверительный интервал, КАС — каротидный атеросклероз, кАСБ — кальцинированная АСБ, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФР — факторы риска, ХС — холестерин, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации, OR — odds ratio (отношение шансов).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Кальциноз каротидных артерий может быть независимым предиктором цереброваскулярных осложнений.
- Из клинических исследований известно о возможном вкладе в развитие кальциноза наследственных, экологических факторов, некоторых системных заболеваний и модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Что добавляют результаты исследования?

- В общей популяции кальциноз каротидных артерий коррелирует с мужским полом, возрастом >55 лет, большими размерами атеросклеротических бляшек, традиционными факторами риска (повышенный уровень общего холестерина, курение), более высокими значениями холестерина липопротеинов высокой плотности, системными заболеваниями, связанными с нарушением фосфорно-кальциевого обмена (тиреотоксикоз, остеопороз).

Key messages

What is already known about the subject?

- Carotid artery calcification may be an independent predictor of cerebrovascular events.
- Clinical studies indicate a possible contribution of hereditary, environmental factors, some systemic diseases and modifiable risk factors for cardiovascular diseases to calcification development.

What might this study add?

- In the general population, carotid artery calcification correlates with male sex, age >55 years, larger plaque sizes, traditional risk factors (elevated total cholesterol, smoking), higher values of high-density lipoprotein cholesterol, systemic diseases associated with impaired calcium and phosphorus metabolism (thyrotoxicosis, osteoporosis).

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают занимать лидирующие позиции в качестве причин высокой смертности населения в России и многих странах мира. Важнейшим направлением современной медицины считается профилактика инцидента новых и повторных случаев ССЗ в популяции [1]. Одним из начальных этапов первичной профилактики ССЗ является стратификация сердечно-сосудистого риска (ССР), при которой

прежде всего обращают внимание на наличие у обследуемого ведущих факторов риска (ФР) ССЗ: мужской пол, возраст, курение, повышенный уровень холестерина (ХС), артериального давления (АД) и др. При очевидной пользе и универсальности, такой подход к оценке ССР в некоторых ситуациях может оказаться слишком усредненным, т.к. основан на значениях только больших ФР и не принимает в расчет дополнительные признаки. Обсуждается возможность использования для оценки риска

дополнительной информации, роль которой, как ожидается, будет возрастать в рамках развития персонализированной медицины. Одним из источников такой информации могут быть инструментальные показатели состояния сосудов, возможность применения которых возрастает благодаря научно-техническому и экономическому прогрессу.

Большой интерес для кардиоваскулярной профилактики представляет использование в качестве дополнительного маркера ССР информации о состоянии каротидных артерий, получаемой с помощью ультразвукового метода. Актуальность такой постановки вопроса обусловлена научными данными, согласно которым с каротидным атеросклерозом (КАС) может быть связано до 25% ишемических цереброваскулярных событий [2]. Много внимания уделяется проблеме кальцификации сосудов. Современные представления о роли кальцификации в развитии атеросклероза и его осложнений неоднозначны. Одним из обсуждаемых вопросов является взаимосвязь между кальцинозом и стабильностью атеросклеротических бляшек (АСБ). В качестве маркера нестабильности, в частности, рассматривается коронарный кальциевый индекс [3]. Некоторые исследования, однако, показали, что кальциноз АСБ, напротив, повышает ее механическую стабильность. Было обнаружено, что бляшки с крупными кальцинатами менее подвержены разрушению и реже проявляются клинически по сравнению с некальцинированными АСБ аналогичного размера [4]. По другим данным наличие кальцинатов в АСБ является независимым предиктором степени стеноза и ишемических симптомов [5]. Существующие противоречия достаточно легко объяснить тем, что прогностическая роль кальцификации АСБ может быть разной на разных стадиях атерогенеза. Многие неясно и в этиологии и патогенезе сосудистого кальциноза. Сообщается о возможном вкладе в развитие данного состояния наследственных, экологических факторов, некоторых системных заболеваний и модифицируемых ФР ССЗ [6]. Вместе с тем, детерминанты формирования кальцинированных АСБ (кАСБ) в популяции широко не изучены. Таким образом, кальциноз каротидных артерий может иметь прогностическое значение, а изучение потенциальных причин данного состояния является перспективным для развития персонализированных подходов к профилактике и лечению ССЗ.

Целью настоящей работы было изучить факторы, связанные с кальцинозом каротидных артерий как маркером атеросклеротического поражения в общей популяции трудоспособного возраста.

Материал и методы

Для исследования сформирована случайная популяционная выборка мужского и женского взрослого насе-

ления 25-64 лет крупного города Сибирского федерального округа (n=1600). Все обследованные подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Проведен анализ данных 1412 респондентов общепопуляционной выборки, которым при ультразвуковом исследовании (УЗИ) сонных артерий проведена оценка характеристик структуры АСБ. Процесс формирования выборки, обследования по программе кардиологического скрининга, методика УЗИ были подробно описаны ранее [7, 8]. УЗИ сонных артерий проводилось в В-режиме на ультразвуковой системе "Samsung Medison MySono U6" с использованием линейного датчика 5-12 МГц. АСБ определялась как фокальное образование на внутренней стенке сосуда, выступающее в просвет на >50% по сравнению с окружающими участками сосудистой стенки, или как фокальное утолщение комплекса "интима-медиа", выступающее в просвет сосуда на >1,5 мм. Средняя высота АСБ определялась как сумма размеров АСБ в 6-и каротидных сегментах, деленная на количество пораженных сегментов. Критерием кальцификации АСБ считали наличие акустической тени [9].

Под КАС понимали наличие в каротидном бассейне ≥ 1 АСБ. В ассоциативный анализ включались блоки социально-демографических (пол, возраст, образовательный, семейный статус, уровень достатка), поведенческих (курение, потребление алкоголя, уровень физической активности в рабочее и свободное от работы время) факторов, наличие в анамнезе хронических неинфекционных заболеваний (желудочно-кишечного тракта, почек, щитовидной железы), история ССЗ и сахарного диабета у родственников первой линии, индекс массы тела, систолическое АД, частота сердечных сокращений, уровни креатинина, общего ХС, триглицеридов, ХС липопротеинов низкой (ЛНП) и высокой плотности (ЛВП). Гиперхолестеринемией считался уровень общего ХС ≥ 5 ммоль/л. Гипоальфахолестеринемия определялась при уровне ХС ЛВП $< 1,0$ и $< 1,2$ ммоль/л у мужчин и женщин, соответственно. Уровень физической активности считался низким, если составлял < 150 мин умеренной или 75 мин интенсивной аэробной физической нагрузки в нед. Критерием общего ожирения считался индекс массы тела ≥ 30 кг/м². Критериями, разграничивающими умеренное и чрезмерное потребление алкоголя, считали 168 г/нед. этанола для мужчин и 84 г/нед. для женщин. Курящими считались лица, ежедневно выкуривающие ≥ 1 сигарет или бросившие курить менее года назад. Использовали два критерия остеопороза: (1) наличие в анамнезе перелома позвонков, лучевой кости, плечевой кости, ребер, бедра при низком уровне травмы и (2) уменьшение роста на 4 см в течение жизни или на 2 см за текущий год. Критерием артериальной гипертензии (АГ) был уровень АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. или прием гипотензивных препаратов.

Анализ данных осуществляли в пакетах статистических программ SPSS (v.13) и R (v.3.60). Сравнение частот проводили с помощью метода χ^2 ; при его неприменимости использовали точный тест Фишера. Наличие линейного тренда определяли с помощью метода Cochran-Armitage. При определении соответствия непрерывных величин нормальному распределению опирались на данные визуального анализа гистограммы и теста Колмогорова-Смирнова. Для сравнения непрерывных величин использовали критерии Стьюдента и Манна-

Таблица 1

Сравнительная характеристика обследованной выборки населения

Показатель, %	Мужчины (n=589)	Женщины (n=823)	p
Возраст, лет, m(se) ¹	45,2 (0,49)	47,6 (0,41)	<0,001
Пол	41,7	58,3	—
Образование ниже среднего	7,8	4,0	0,002
ССЗ	12,4	12,4	1,000
Статины	3,2	3,8	0,588
Курение	46,7	15,8	<0,001
АГ	50,9	47,5	0,204
Гиперхолестеринемия	65,9	72,2	0,011
Гипоальфахолестеринемия	14,4	14,8	0,837
Общее ожирение	28,4	33,9	0,027
КАС	36,3	24,5	<0,001
Стеноз 25-49%	13,1	6,1	<0,001
Стеноз ≥50%	1,0	0,0	<0,001
Кальцинированные АСБ	7,8	3,7	0,001
Тиреотоксикоз в анамнезе	2,7	23,2	<0,001
Остеопороз (критерий 1) ²	16,4	14,5	0,289
Остеопороз (критерий 2) ³	3,0	7,4	<0,001

Примечания: ¹ — среднее (стандартная ошибка среднего), ² — наличие в анамнезе переломов позвонков, лучевой кости, плечевой кости, ребер, бедра при низком уровне травмы, ³ — снижение роста на ≥4 см в течение жизни или на ≥2 см за последний год. АГ — артериальная гипертензия, АСБ — атеросклеротическая бляшка, КАС — каротидный атеросклероз, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Таблица 2

Ассоциативные детерминанты выявления кальциноза каротидных артерий в общей популяции по данным множественной логистической регрессии

Фактор	χ^2	OR (95% ДИ)	p
Возраст	51,12	1,18 (1,13-1,23)	<0,001
Мужской пол	19,18	3,94 (2,13-7,29)	<0,001
Общий ХС ¹	6,052	1,27 (1,05-1,55)	0,014
Остеопороз (критерий 2) ²	6,917	2,61 (1,28-5,34)	0,009
Тиреотоксикоз в анамнезе	4,452	2,13 (1,06-4,29)	0,034
Регулярное курение	4,003	1,82 (1,01-3,27)	0,046

Примечания: ¹ — при увеличении на 1 ммоль/л, ² — остеопороз (критерий 2) — снижение роста на ≥4 см в течение жизни или на ≥2 см за последний год. ДИ — доверительный интервал, ХС — холестерин, OR — odds ratio (отношение шансов).

Уитни при соответствии распределения нормальному и отклонении от него, соответственно. Для выявления факторов, ассоциированных с частотой выявления КАСБ, использовалась многофакторная логистическая регрессионная модель, адекватность которой базировалась на статистике χ^2 , критерии Акаике (AIC), тесте Hosmer-Lemeshow, малом разбросе остатков, а также проценте корректных совпадений наблюдаемых и прогнозируемых значений. Отбор информативных признаков осуществляли прямым пошаговым методом. Статистически значимым считали уровень $p < 0,05$.

Результаты

Сравнительная характеристика обследованной выборки населения представлена в таблице 1. По сравнению с женщинами у мужчин наблюдалась более высокая частота выявления АСБ, в т.ч. КАСБ, стенозов ≥25%, курения; женщины были

выше старше и у них чаще встречались такие факторы, как повышенный уровень ХС, общее ожирение, остеопороз (снижение роста), тиреотоксикоз в анамнезе.

Частота выявления КАСБ в общей популяционной выборке 25-64 лет составила 5,38% (95% доверительный интервал (ДИ): 4,32-6,68); стандартизованный показатель — 3,70% (95% ДИ: 2,82-4,85). Как в общей популяции, так и среди лиц с выявленным атеросклерозом, по данным одномерного анализа КАСБ чаще выявлялись у мужчин, чем у женщин: OR (odds ratio, отношение шансов)=2,24 (95% ДИ: 1,39-3,60; $\chi^2=11,68$, $p < 0,001$) и OR=1,57 (95% ДИ: 0,94-2,61; $\chi^2=3,06$, $p=0,080$), соответственно.

Основная часть исследований была направлена на выяснение факторов, ассоциированных с выявлением КАСБ в общей популяции, а также среди

Таблица 3

Ассоциативные детерминанты выявления кальциноза каротидных артерий среди лиц с атеросклерозом по данным множественной логистической регрессии

Фактор	χ^2	OR (95% ДИ)	p
Возраст ≥ 55 лет	17,39	4,26 (2,16-8,41)	<0,001
Мужской пол	4,655	1,93 (1,06-3,51)	0,031
Четвертый квартиль распределения по средней высоте АСБ	21,34	3,76 (2,14-6,59)	<0,001
Остеопороз (критерий 2) ¹	7,290	3,19 (1,38-7,39)	0,007
ХС ЛВП $\geq 1,3$ ммоль/л	5,018	1,96 (1,09-3,53)	0,025

Примечания: ¹ — остеопороз (критерий 2) — снижение роста на ≥ 4 см в течение жизни или на ≥ 2 см за последний год. АСБ — атеросклеротическая бляшка, ДИ — доверительный интервал, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, OR — odds ratio (отношение шансов).

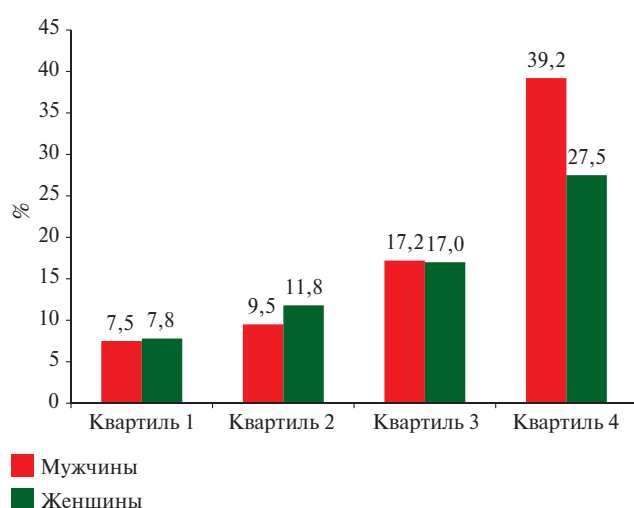


Рис. 1 Частота выявления кальциноза среди лиц с атеросклерозом каротидных артерий в зависимости от квартиля распределения по средней высоте АСБ, %.

Примечание: АСБ — атеросклеротическая бляшка.

лиц с ≥ 1 АСБ. По данным множественной логистической регрессии ($\chi^2=144,9$; $df=6$, $p<0,001$) определены следующие детерминанты выявления КАСБ в общей популяции: мужской пол, возраст, уровень общего ХС, тиреотоксикоз в анамнезе, остеопороз (критерий 2), регулярное курение (таблица 2).

Проводился анализ взаимодействия эффектов с возрастом и полом путем включения в модель интерактивных термов. Статистически значимое взаимодействие определялось между полом и уровнем общего ХС ($\chi^2=5,018$, $p=0,019$). Оказалось, что связь между уровнем ХС и КАСБ определялась у женщин (OR=1,70 (95% ДИ: 1,24-2,33); $\chi^2=11,02$, $p=0,001$), но не у мужчин: OR=1,05 (95% ДИ: 0,81-1,36); $\chi^2=0,109$, $p=0,740$.

Проведен анализ взаимосвязей между ФР и выявлением КАСБ среди 415 респондентов с каротидными бляшками. Методом ROC-анализа для отдельных показателей определены оптимальные специфические критерии. По данным регрессионного анализа ($\chi^2=62,46$; $df=5$, $p<0,001$) 4-й квартиль

распределения по средней высоте каротидных АСБ ($\geq 2,1$ мм), возраст ≥ 55 лет, мужской пол, остеопороз (критерий 2) и ХС ЛВП $\geq 1,3$ ммоль/л ассоциировались с более высокими шансами обнаружения кальциноза среди лиц с выявленными АСБ (таблица 3). Статистически значимых взаимодействий эффектов не выявлено.

На рисунке 1 представлена частота выявления каротидного кальциноза среди лиц с КАС в зависимости от квартиля распределения по средней высоте АСБ в обследованном каротидном бассейне. Как видно из рисунка с ростом квартиля вероятность выявления КАСБ выше как у мужчин ($\chi^2_{\text{тренд}}=19,11$; $df=1$, $p<0,001$), так и у женщин ($\chi^2_{\text{тренд}}=7,66$; $df=1$, $p=0,006$). При этом статистически значимой вариации частоты выявления КАСБ в пределах 1-3-го квартилей не наблюдалось ни у мужчин ($\chi^2=2,492$; $df=2$, $p=0,288$), ни у женщин ($\chi^2=2,220$; $df=2$, $p=0,330$). В данных пределах также не отмечалось и статистически значимых трендов: $\chi^2_{\text{тренд}}=2,25$; $df=1$, $p=0,133$ и $\chi^2_{\text{тренд}}=2,19$; $df=1$, $p=0,139$, соответственно. У лиц 4-го квартиля по сравнению с 1-3-м шансы выявления КАСБ оказались больше в 4,7 раз у мужчин ($\chi^2=20,99$; $df=1$, $p<0,001$) и больше в 2,9 раз у женщин ($\chi^2=6,310$; $df=1$, $p=0,012$).

Обсуждение

Наличие кальцинатов в каротидных артериях может быть независимым предиктором цереброваскулярных осложнений [5]. Риск неблагоприятных событий в основном связывают с наличием в АСБ мелких фрагментированных кальцинатов. Крупные же кальцинаты не сопровождались повышением рисков, но коррелировали со степенью стенозирования сосуда и выраженностью симптомов [10]. Сообщается об участии в развитии кальцификации сосудов таких факторов, как дислипидемия, АГ, сахарный диабет, ожирение, хроническая болезнь почек, нарушения фосфорно-кальциевого обмена и др. [6]. Выявление ассоциативных факторов каротидного кальциноза является актуальной задачей, способствующей прояснению патогенеза данного

состояния и развитию персонализированных подходов к профилактике и лечению ССЗ.

Частота выявления КАСБ в наибольшей мере возрастала среди лиц ≥ 55 лет, что согласуется с данными других работ [11]. Результаты исследований не позволяют однозначно ответить на вопрос о причинах возникновения КАСБ в данном возрасте, но представляется очевидной, прежде всего, взаимосвязь между кальцинозом и зрелостью атеромы. Так, по данным одномерного анализа (χ^2) КАСБ выявлялись чаще в случаях, когда средняя высота каротидных АСБ соответствовала 4-му квартилю вариационного распределения, что подтверждается и данными многофакторного анализа. Аналогичную закономерность ранее обнаружили Van den Bouwhuijsen QJ, et al. в исследовании "The Rotterdam Heart Study" [12]. Примечательно, что наиболее активный рост (и наиболее высокие показатели) размеров каротидных АСБ наблюдались у мужчин >50 лет. У женщин того же возраста значения обсуждаемых показателей менялись мало, и были ниже, чем у мужчин, что возможно является одним из объяснений менее активного формирования КАСБ у женщин 55-64 лет [13]. Таким образом, важным условием для формирования каротидного кальциноза после 50 лет предположительно является характерная для данного возраста зрелость атеросклеротического поражения. При этом выявление кальцинатов возможно и на более ранних стадиях атерогенеза, но это имело место намного (в 3-5 раз) реже у лиц 1-3-го квартилей по сравнению с 4-м квартилем распределения по средней высоте каротидных АСБ.

Кальциноз каротидных артерий выявлялся чаще у мужчин, чем у женщин, как в общей популяции ($OR=2,24$), так и среди лиц с АСБ ($OR=1,57$). Полученные данные согласуются с результатами недавно опубликованного метаанализа (42 исследования, $OR=1,57$, 95% ДИ: 1,23-2,02) [14]. Причины, объясняющие гендерные различия, на текущий момент однозначно не определены. Это могут быть половые различия в показателях атеросклеротической нагруженности, более высокая распространенность у мужчин таких ФР ССЗ, как курение, АГ, сахарный диабет. Отмечается возможная роль генетических факторов, половых гормонов, активности системного воспаления [14]. Интересно отметить, что при использовании флюорографии грудной клетки и ортопантомографии кальциноз выявлялся чаще у женщин, чем у мужчин [11], что предположительно объясняется влиянием антропометрического фактора — более вероятным попаданием каротидных кальцинатов в поле обзорного снимка у женщин.

Вероятность выявления каротидных АСБ в общей популяции в значительной мере связана с уровнем общего ХС, систолического АД и статусом куре-

ния [15]. Интересно было выяснить, в какой мере данными факторами обусловлена частота выявления КАСБ. По данным многофакторного анализа значимыми детерминантами выявления КАСБ в общей выборке оказались общий ХС и курение, при этом корреляция с ХС отмечалась только у женщин. Полученные факты согласуются с данными исследования Iggibaren C, et al. [16], в котором кальциноз дуги аорты среди лиц 30-89 лет независимо коррелировал с курением и гиперхолестеринемией (у женщин). Полученные результаты можно объяснить более высоким по сравнению с мужчинами уровнем общего ХС у женщин 55-64 лет [17].

Неблагоприятное влияние курения прослеживается на всех этапах атерогенеза [18]. В популяции каротидные АСБ среди курящих выявляются чаще, в большем количестве и более крупных размеров [15, 19]. Патогенетические механизмы, связывающие курение и атеросклероз, и, в частности кальциноз, до конца не изучены. Известно, что атерогенные эффекты курения не обусловлены никотином. Предположительно, смола и дым сигарет оказывают повреждающее действие на эндотелий или активируют иммунные механизмы. Согласно полученным данным, курение ассоциировалось с вероятностью выявления КАСБ в общей популяции. Остается неясным, опосредуется ли выявленная ассоциация более крупными размерами бляшек, наблюдаемыми у курящих. Это вполне возможно, т.к. при поправке на 4-й квартиль распределения по среднему размеру бляшек курение не было значимым детерминантом выявления КАСБ среди лиц с атеросклерозом.

Согласно полученным данным, наличие в анамнезе тиреотоксикоза коррелировало с вероятностью выявления КАСБ в общепопуляционной выборке. Роль дисфункции щитовидной железы в развитии кальциноза изучена недостаточно. Большинство случаев тиреотоксикоза (23,2%) среди обследованных регистрировалось в женской популяции. Предположительно развитию кальциноза при данной патологии способствует повышение уровня кальция. Сообщается о возможности развития умеренной гиперкальциемии в 20% случаев тиреотоксикоза [20]. Высказано предположение о возможности прямой стимуляции тироксином и трийодтиронином резорбции костной ткани при достижении специфических для тиреотоксикоза концентраций [21]. Повышение уровня кальция и фосфора, в свою очередь, коррелирует с частотой выявления КАСБ [22]. По данным Beyer C, et al. клинически манифестированный тиреотоксикоз ассоциировался с вероятностью выявления коронарного кальциноза и повышенным индексом коронарного кальция среди лиц 61-64 лет [23]. Аналогичные данные получены в популяционном исследовании "The Rotterdam Heart Study", где уровень свободного ти-

роксина коррелировал с индексом коронарного кальция (>100 Ед) среди лиц среднего и пожилого возраста [24]. Dogg M, et al. при обследовании лиц ≥ 45 лет обнаружили связь с частотой выявления КАСБ как повышенных, так и сниженных концентраций тиреотропного гормона [25], что свидетельствует о возможном значении для развития кальциноза именно дисфункции щитовидной железы. Таким образом, на текущий момент можно говорить о существовании взаимосвязи между функцией щитовидной железы и сосудистым кальцинозом, однако причинность данной ассоциации остается неясной.

Наличие остеопороза по критерию снижения роста демонстрирует ассоциацию с вероятностью выявления КАСБ как в общей популяции, так и среди лиц с атеросклерозом. Остеопороз характеризуется снижением минеральной плотности костной ткани и встречается в популяции у 30% женщин и 15% мужчин >50 лет [26]. При остеопорозе относительно чаще выявляется эктопический кальциноз сердечно-сосудистой и других локализаций [27]. Механизм возникновения эктопического кальциноза при остеопорозе до конца не изучен. Неизвестно, является ли кальцификация прямым или косвенным следствием резорбции костной ткани, или имеет с ней общую причину [28]. Важное место в патогенезе первичного остеопороза отводится дефициту эстрогенов. Определенную роль также играет дефицит кальция и витамина D, но остается неясным какую роль в предупреждении кальциноза играет диетическая коррекция данных факторов [26].

Общепринято считать, что ЛВП являются атеропротективным фактором. Хорошо известно, что низкие значения ХС ЛВП ассоциируются с риском развития ишемической болезни сердца. Есть данные об обратной ассоциации ХС ЛВП с распространенностью и прогрессированием суммарной площади каротидных АСБ в общей популяции [15]. Среди известных антиатерогенных эффектов ХС ЛВП — участие в обратном транспорте ХС, защита эндотелия от апоптоза, стимуляция продукции оксида азота (NO), подавление экспрессии молекул адгезии (VCAM-1, ICAM-1, E-selectin) [29].

Согласно полученным данным, шанс выявления кальциноза среди лиц с АСБ был вдвое выше при значениях ХС ЛВП $\geq 1,3$ ммоль/л. Результаты исследований свидетельствуют о неоднозначной роли ХС ЛВП в развитии КАСБ. Некоторые из них демонстрируют обратную взаимосвязь между уровнем ХС ЛВП и сосудистым кальцинозом, в других такая закономерность не прослеживается [30]. Отметим несколько работ, адресованных парадоксальным эффектам ХС ЛВП. В частности, Miki T, et al. обращают внимание на высокую окисляемость ХС ЛВП, при которой может нару-

шаться функция данного класса липопротеинов вплоть до появления проатерогенных эффектов [31]. Так, при минимальном окислении аполипопротеина AI избирательно подавляется типичная функция ХС ЛВП — обратный транспорт ХС из макрофагов. В ряде работ получены данные об участии ХС ЛВП в регуляции остеобластической дифференцировки специфических клеток, способствующих кальцификации сосудов. Parhami F, et al., в частности, отмечают защитную роль ХС ЛВП в отношении кальцификации, и вместе с тем возможность усиления остеогенных процессов в атероме при минимальном окислении липопротеинов данного класса [32]. Можно сказать, что прямая ассоциация между вероятностью выявления кальциноза и уровнем ХС ЛВП предположительно объясняется дисфункцией ЛВП, возможность которой при высокой концентрации неоднократно отмечалась [31, 32].

В настоящей работе не выявлено значимых ассоциаций кальциноза с такими факторами, как сахарный диабет 2 типа, сниженная функция почек, что может объясняться достаточно низкой распространенностью данной патологии в обследованной популяции. Также не подтвердилась связь кальциноза с АГ. В исследованиях такая ассоциация характерна для суммарных показателей, характеризующих кальциноз количественно. В отношении дискретного показателя (КАСБ) возможна недостаточная чувствительность.

Ограничением проведенного исследования является одномоментный дизайн, не позволяющий рассматривать выявленные корреляции с причинной точки зрения. Все утверждения данной работы носят вероятностный характер. Кроме того, в настоящей работе не рассматривалась роль отдельных факторов, которые имеют потенциальное значение для развития кальциноза (диетические факторы, медикаментозная терапия (статины) и др.), но трудно интерпретируемы в рамках одномоментных исследований.

Заключение

Кальциноз каротидных артерий относится к зрелым формам атеросклероза и ассоциируется с мужским полом, возрастом ≥ 55 лет, большими размерами АСБ. Полученные данные свидетельствуют об ассоциации каротидного кальциноза с традиционными факторами кардиоваскулярного риска — повышенным уровнем общего ХС, курением, а также более высокими значениями ХС ЛВП и системными заболеваниями, связанными с нарушением фосфорно-кальциевого обмена (тиреотоксикоз, остеопороз). Полученные результаты могут использоваться в практической деятельности, при планировании исследований, разработке профилактических технологий.

Благодарности. Авторы выражают глубокую признательность участникам исследования ЭССЕ-РФ, внесшим вклад в сбор данных, использованных в данной публикации. Отдельную благодарность авторы выражают координатору исследования ЭССЕ-РФ, д.м.н. Ю. В. Жернаковой (Москва), Т. И. Коткиной (Москва) за определение креатинина

и некоторых параметров липидного профиля в рамках исследования ЭССЕ-РФ.

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

Литература/References

- Shalnova SA, Balanova YuA, Vilkov VG, et al. How to interpret and use the results of epidemiological studies in healthcare practice. Methodological rationale. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(11):3475. (In Russ.) Шальнова С. А., Баланова Ю. А., Вилков В. Г. и др. Как понимать и использовать результаты эпидемиологических исследований в практике здравоохранения. Методическое пособие. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(11):3475. doi:10.15829/1728-8800-2022-3475.
- Saba L, Saam T, Jäger HR, et al. Imaging biomarkers of vulnerable carotid plaques for stroke risk prediction and their potential clinical implications. Lancet Neurol. 2019;18(6):559-72. doi:10.1016/S1474-4422(19)30035-3.
- Yoon WJ, Crisostomo P, Halandras P, et al. The Use of the Agatston Calcium Score in Predicting Carotid Plaque Vulnerability. Ann Vasc Surg. 2019;54:22-6. doi:10.1016/j.avsg.2018.08.070.
- Barrett HE, Van der Heiden K, Farrell E, et al. Calcifications in atherosclerotic plaques and impact on plaque biomechanics. J Biomech. 2019;87:1-12. doi:10.1016/j.jbiomech.2019.03.005.
- Nandalur KR, Baskurt E, Hagspiel KD, et al. Carotid artery calcification on CT may independently predict stroke risk. Am J Roentgenol. 2006;186(2):547-52. doi:10.2214/AJR.04.1216.
- Karwowski W, Naumnik B, Szczepański M. The mechanism of vascular calcification — a systematic review. Med Sci Monit. 2012;18(1):RA1-11. doi:10.12659/msm.882181.
- Chazova IE, Trubacheva IA, Zhernakova YuV, et al. The prevalence of arterial hypertension as a risk factor of cardiovascular diseases in one of the cities in siberian federal district. Systemic Hypertensions. 2013;10(4):30-7. (In Russ.) Чазова И. Е., Трубачева И. А., Жернакова Ю. В. и др. Распространенность артериальной гипертензии как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний в крупном городе сибирского федерального округа. Системные гипертензии. 2013;10(4):30-7.
- Zhernakova YuV, Kaveshnikov VS, Serebriakova VN, et al. The prevalence of carotid atherosclerosis in spontaneous populations in Tomsk. Systemic Hypertensions. 2014;11(4):37-42. (In Russ.) Жернакова Ю. В., Кавешников В. С., Серебрякова В. Н. и др. Распространенность каротидного атеросклероза в неорганизованной популяции Томска. Системные гипертензии. 2014;11(4):37-42.
- Prabhakaran S, Singh R, Zhou X, et al. Presence of calcified carotid plaque predicts vascular events: the Northern Manhattan Study. Atherosclerosis. 2007;195(1):e197-201. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2007.03.044.
- Pugliese L, Spiritiglozzi L, Di Tosto F, et al. Association of plaque calcification pattern and attenuation with instability features and coronary stenosis and calcification grade. Atherosclerosis. 2020;311:150-7. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2020.06.021.
- Bochkareva EV, Stulin ID, Butina EK, et al. New opportunities in the early identification of people at high risk for stroke at mass preventive medical examinations. The Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health. 2018;21(5):130-5. (In Russ.) Бочкарева Е. В., Стулин И. Д., Бутина Е. К. и др. Новые возможности раннего выявления лиц с высоким риском мозгового инсульта при массовых профилактических обследованиях населения. Профилактическая медицина. 2018;21(5):130-5. doi:10.17116/profmed201821051130.
- van den Bouwhuisen QJ, Vernooij MW, Hofman A, et al. Determinants of magnetic resonance imaging detected carotid plaque components: the Rotterdam Study. Eur Heart J. 2012;33(2):221-9. doi:10.1093/eurheartj/ehr227.
- Kaveshnikov VS, Serebryakova VN, Trubacheva IA. Carotid atherosclerosis severity in unorganized adult population. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(1):84-9. (In Russ.) Кавешников В. С., Серебрякова В. Н., Трубачева И. А. Выраженность каротидного атеросклероза у взрослого неорганизованного населения. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019;15(1):84-9. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-1-84-89.
- van Dam-Nolen DHK, van Egmond NCM, Koudstaal PJ, et al. Sex Differences in Carotid Atherosclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Stroke. 2023;54(2):315-26. doi:10.1161/STROKEAHA.122.041046.
- Kaveshnikov VS, Serebryakova VN, Trubacheva IA, et al. descriptive model of carotid atherosclerosis prevalence in adult urban population of Siberian region. The Siberian Medical Journal. 2015;30(2):131-6. (In Russ.) Кавешников В. С., Серебрякова В. Н., Трубачева И. А. и др. Дескриптивная модель распространенности каротидного атеросклероза среди взрослого городского населения, проживающего в условиях сибирского региона. Сибирский медицинский журнал. 2015; 30(2):131-6.
- Iribarren C, Sidney S, Sternfeld B. Calcification of the aortic arch: risk factors and association with coronary heart disease, stroke, and peripheral vascular disease. JAMA. 2000;283(21):2810-5. doi:10.1001/jama.283.21.2810.
- Meshkov AN, Ershova AI, Deev AD, et al. Distribution of lipid profile values in economically active men and women in Russian Federation: results of the ESSE-RF study for the years 2012–2014. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(4):62-7. (In Russ.) Мешков А. Н., Ершова А. И., Деев А. Д. и др. Распределение показателей липидного спектра у мужчин и женщин трудоспособного возраста в Российской Федерации: результаты исследования ЭССЕ-РФ за 2012–2014 гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(4):62-7. doi:10.15829/1728-8800-2017-4-62-67.
- Vasiliev AP, Streltsova NN. Cholesterol and its biological significance. Atherosclerosis: statin therapy (part 1). Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2022;37(1):27-35. (In Russ.) Васильев А. П., Стрельцова Н. Н. Холестерин, его биологическое значение. Атеросклероз: статинотерапия (часть 1). Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2022;37(1):27-35. doi:10.29001/2073-8552-2021-36-4-27-35.
- Kaveshnikov VS, Trubacheva IA, Serebryakova VN. Factors associated with carotid plaque burden in the adult general population. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(5):4379. (In

- Russ.) Кавешников В. С., Трубачева И. А., Серебрякова В. Н. Факторы, ассоциированные с атеросклеротической нагрузкой каротидного бассейна у взрослого неорганизованного населения. Российский кардиологический журнал. 2021;26(5):4379. doi:10.15829/1560-4071-2021-4379.
20. Masalova NN, Zakharenko RV. Normal calcium-phosphor and bone metabolism and its disorders in thyroid dysfunctions. Far Eastern Medical J. 2009;2:122-5. (In Russ.) Масалова Н. Н., Захаренко Р. В. Состояние фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма в норме и при нарушении функции щитовидной железы. Дальневосточный медицинский журнал. 2009;2:122-5.
21. Mundy GR, Shapira JL, Bandelin JG, et al. Direct stimulation of bone resorption by thyroid hormones. J Clin Invest. 1976;58(3): 529-34. doi:10.1172/JCI108497.
22. Shin S, Kim KJ, Chang HJ, et al. Impact of serum calcium and phosphate on coronary atherosclerosis detected by cardiac computed tomography. Eur Heart J. 2012;33(22):2873-81. doi:10.1093/eurheartj/ehs152.
23. Beyer C, Plank F, Friedrich G, et al. Effects of Hyperthyroidism on Coronary Artery Disease: A Computed Tomography Angiography Study. Can J Cardiol. 2017;33(10):1327-34. doi:10.1016/j.cjca. 2017.07.002.
24. Bano A, Chaker L, Mattace-Raso FUS, et al. Thyroid Function and the Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Morbidity and Mortality: The Rotterdam Study. Circ Res. 2017;121(12):1392-400. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.311603.
25. Dörr M, Empen K, Robinson DM, et al. The association of thyroid function with carotid artery plaque burden and strokes in a population-based sample from a previously iodine-deficient area. Eur J Endocrinol. 2008;159(2):145-52. doi:10.1530/EJE-08-0140.
26. Tsurko VV, Egorov IV. Osteoporosis, osteoarthritis and calcification — combined pathology. Prospects for treatment. Clinical gerontology. 2015;21(5-6):31-9. (In Russ.) Цурко В. В., Егоров И. В. Остеопороз, остеоартроз и кальциноз — сочетанная патология. Перспективы лечения. Клиническая геронтология. 2015;21(5-6):31-9.
27. Jørgensen L, Joakimsen O, Rosvold Berntsen GK, et al. Low bone mineral density is related to echogenic carotid artery plaques: a population-based study. Am J Epidemiol. 2004;160(6):549-56. doi:10.1093/aje/kwh252.
28. Demer LL, Tintut Y. Mechanisms linking osteoporosis with cardiovascular calcification. Curr Osteoporos Rep. 2009;7(2):42-6. doi:10.1007/s11914-009-0008-1.
29. Norata GD, Catapano AL. Molecular mechanisms responsible for the antiinflammatory and protective effect of HDL on the endothelium. Vasc Health Risk Manag. 2005;1(2):119-29. doi:10.2147/vhrm.1.2.119.64083.
30. Abedi F, Sadeghi M, Omidkhoda N, et al. HDL-cholesterol concentration and its association with coronary artery calcification: a systematic review and meta-analysis. Lipids Health Dis. 2023; 22(1):60. doi:10.1186/s12944-023-01827-x.
31. Miki T, Miyoshi T, Kotani K, et al. Decrease in oxidized high-density lipoprotein is associated with slowed progression of coronary artery calcification: Subanalysis of a prospective multicenter study. Atherosclerosis. 2019;283:1-6. doi:10.1016/j. atherosclerosis.2019.01.032.
32. Parhami F, Basseri B, Hwang J, et al. High-density lipoprotein regulates calcification of vascular cells. Circ. Res. 2002;91(7): 570-6. doi:10.1161/01.res.0000036607.05037.da.

Взаимосвязь личностной тревожности и генов, ассоциированных с нарушением пищевого поведения, у женщин 45-64 лет

Гафаров В. В., Громова Е. А., Гагулин И. В., Максимов В. Н., Гафарова А. В.

НИИ терапии и профилактической медицины — филиал Федерального исследовательского центра "НИИ цитологии и генетики" Сибирского отделения Российской академии наук. Новосибирск, Россия

Цель. Изучить возможную связь личностной тревожности с полиморфными вариантами генов, ассоциированными с нарушением пищевого поведения (rs17782313 *MC4R*, rs1800497 *DRD2*, rs9939609 *FTO*) у женщин 45-64 лет г. Новосибирска.

Материал и методы. На базе НИИТМП — филиала ИЦиГ СО РАН обследована в 2003-2005 гг в рамках проекта HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe) случайная репрезентативная выборка женщин 45-64 лет, ($n=1074$, средний возраст $54,27 \pm 0,2$ лет). Личностную тревожность оценивали с использованием шкалы самооценки Спилбергера, включенной в протокол программы MONICA-MOPSY (Multinational Monitoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Disease — Optional Psychosocial Sybstudy, подпрограмма МОНИКА-psychosocial), апробированной на скринингах программы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) MONICA (Multinational Monitoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Disease, Мониторирование трендов сердечно-сосудистых заболеваний и факторов их определяющих) в 1983-1995 гг. Выборка по программе HAPIEE формировалась в центре обработки информации программы в Праге для каждого из сотрудничающих центров таким образом, что каждый респондент был случаен. Из выборки каждая вторая женщина ($n=537$) была отобрана для проведения генотипирования rs9939609 гена *FTO* ($n=384$); каждая третья женщина ($n=358$) — для проведения генотипирования изучаемых полиморфизмов rs17782313 гена *MC4R* ($n=279$), rs1800497 *DRD2* ($n=327$). Генотипирование проведено в лаборатории молекулярно-генетических исследований методом полимеразной цепной реакции с анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов.

Результаты. Среди женщин 45-64 лет была выявлена тревожность у 58,3%, причем у 15,9% женщин уровень тревожности был высоким. Гомозиготный генотип C/C rs17782313 гена *MC4R* преобладал среди женщин с высоким уровнем тревожности (17,5%), по сравнению с женщинами с низким и средним уровнем тревожности (1,8

и 0,8%, соответственно; $p=0,001$). Статистически значимых различий по частоте встречаемости генотипов rs1800497 гена *DRD2* среди женщин, различающихся по уровню тревожности, не получено ($p>0,05$). Встречаемость генотипа A/A rs9939609 гена *FTO* была наибольшей среди женщин с высоким уровнем тревожности — 29,5%, в сравнении с участницами с низким и средним уровнем тревожности (15 и 15,3%, соответственно; $p=0,048$). Вероятность тревожности среди носителей генотипов C/C+C/T гена *MC4R*, была выше в 1,29 раза, чем среди носителей генотипа T/T ($p=0,001$). Среди носителей генотипа A/A rs9939609 гена *FTO* шанс тревожности был выше в 2,34 раза выше, чем среди носителей генотипов A/T+T/T ($p=0,008$).

Заключение. Ассоциация между тревожностью и генами нарушения пищевого поведения, диктует необходимость в диагностике и последующем лечении тревожности и связанных с ней последствий.

Ключевые слова: тревожность, расстройство пищевого поведения, rs17782313 гена *MC4R*, rs1800497 гена *DRD2*, rs9939609 гена *FTO*.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 14/05-2024

Рецензия получена 14/06-2024

Принята к публикации 23/07-2024



Для цитирования: Гафаров В. В., Громова Е. А., Гагулин И. В., Максимов В. Н., Гафарова А. В. Взаимосвязь личностной тревожности и генов, ассоциированных с нарушением пищевого поведения, у женщин 45-64 лет. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(9):4043. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4043. EDN KYWGC

Relationship between personal anxiety and genes associated with eating disorders in women aged 45-64

Gafarov V. V., Gromova E. A., Gagulin I. V., Maksimov V. N., Gafarova A. V.

Research Institute of Internal and Preventive Medicine — branch of the Research Institute of Cytology and Genetics. Novosibirsk, Russia

Aim. To study the possible relationship between personal anxiety and polymorphic variants of genes associated with eating disorders

(rs17782313 *MC4R*, rs1800497 *DRD2*, rs9939609 *FTO*) in women aged 45-64 in Novosibirsk.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: valery.gafarov@gmail.com

[Гафаров В. В. — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, г.н.с., руководитель лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0001-5701-7856, 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, Максимов В. Н. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории молекулярно-генетических исследований, ORCID: 0000-0002-7165-4496, Гафарова А. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0001-5380-9434].

Material and methods. A random representative sample of women aged 45–64 years ($n=1074$, mean age, $54,27 \pm 0,2$ years) was examined in 2003–2005 at the Research Institute of Internal and Preventive Medicine, a branch of the Institute of Cytology and Genetics, within the Health, Alcohol and Psychosocial Factors In Eastern Europe (HAPIEE) project. Personal anxiety was assessed using the Spielberger self-assessment questionnaire included in the protocol of the Multinational Monitoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Disease — Optional Psychosocial Study (MONICA-MOPSY), tested at screenings of the World Health Organization (WHO) MONICA program in 1983–1995. The sample for the HAPIEE program was formed at the program data processing center in Prague for each of the collaborating centers in such a way that each respondent was random. From the sample, every second woman ($n=537$) was selected for genotyping of the *FTO* rs9939609 variant ($n=384$); every third woman ($n=358$) — for genotyping the *MC4R* rs17782313 ($n=279$) and *DRD2* rs1800497 variants ($n=327$). Genotyping was performed in the laboratory of molecular genetic studies by the polymerase chain reaction with the analysis of restriction fragment length polymorphism.

Results. Among women aged 45–64, anxiety was detected in 58,3%, and in 15,9% of women the anxiety level was high. The homozygous genotype C/C rs17782313 of the *MC4R* gene was more common among women with high anxiety levels (17,5%) than among women with low and moderate anxiety levels (1,8 and 0,8%, respectively; $p=0,001$). There were no significant differences in the detection rate of the rs1800497 genotypes of the *DRD2* gene among women with different levels of anxiety ($p>0,05$). The frequency of the A/A rs9939609 genotype of the *FTO* gene was highest among women with high anxiety levels — 29,5%, compared to participants with low and moderate anxiety levels (15 and 15,3%, respectively; $p=0,048$). The probability

of anxiety among carriers of the C/C+T/T genotypes of the *MC4R* gene was 1,29 times higher than among carriers of the T/T genotype ($p=0,001$). Among carriers of the A/A rs9939609 genotype of the *FTO* gene, the anxiety probability was 2,34 times higher than among carriers of the A/T+T/T genotypes ($p=0,008$).

Conclusion. The association between anxiety and genes of eating disorders dictates the need for diagnosis and subsequent treatment of anxiety and its associated consequences.

Keywords: anxiety, eating disorder, *MC4R* rs17782313 variant, *DRD2* rs1800497 variant, *FTO* rs9939609 variant.

Relationships and Activities: none.

Gafarov V.V.* ORCID: 0000-0001-5701-7856, Gromova E.A. ORCID: 0000-0001-8313-3893, Gagulin I.V. ORCID: 0000-0001-5255-5647, Maksimov V.N. ORCID: 0000-0002-7165-4496, Gafarova A.V. ORCID: 0000-0001-5380-9434.

*Corresponding author:
valery.gafarov@gmail.com

Received: 14/05-2024

Revision Received: 14/06-2024

Accepted: 23/07-2024

For citation: Gafarov V.V., Gromova E.A., Gagulin I.V., Maksimov V.N., Gafarova A.V. Relationship between personal anxiety and genes associated with eating disorders in women aged 45–64. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(9):4043. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4043. EDN KYWGC

ВУТ — высокий уровень личностной тревожности, ген *DRD2* — ген рецептора дофамина DRD2, ген *FTO* — ген, ассоциированный с жировой массой и ожирением, ген *MC4R* — ген рецептора меланокортина-4, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ЛТ — личностная тревожность, НПП — нарушение пищевого поведения, НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН НИИ терапии и профилактической медицины — филиал Федерального исследовательского центра "НИИ цитологии и генетики" Сибирского отделения Российской академии наук, НУТ — низкий уровень личностной тревожности, СУТ — средний уровень личностной тревожности, GWAS — Genome-Wide Association Studies (полногеномное исследование ассоциаций), OR — odds ratio (отношение шансов, ОШ), HAPIEE — Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe (Здоровье, алкоголь и психосоциальные факторы в Восточной Европе), MONICA — Multinational Monitoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Disease (Мониторирование трендов сердечно-сосудистых заболеваний и факторов их определяющих), MONICA-MOPSY — Multinational Monitoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Disease — Optional Psychosocial Substudy (подпрограмма МОНИКА-psychosocial).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Личностная тревожность и психоэмоциональный дисбаланс часто приводят к нарушениям пищевого поведения, ассоциированным с развитием избыточной массы тела и ожирения.
- Полногеномные исследования ассоциаций расстройств пищевого поведения и различных фенотипов тревожных расстройств предоставили важную информацию о высокополигенной архитектуре тревожных расстройств.

Что добавляют результаты исследования?

- Установлены связи тревожности высокого уровня с полиморфными вариантами генов, связанными с нарушениями пищевого поведения: rs17782313 гена *MC4R* и rs9939609 гена *FTO* у женщин 45–64 лет.

Key messages

What is already known about the subject?

- Personal anxiety and mental imbalance often lead to eating disorders associated with overweight and obesity.
- Genome-wide association studies of eating disorders and various phenotypes of anxiety disorders have provided important information about the highly polygenic architecture of anxiety disorders.

What might this study add?

- High-level anxiety has been linked to polymorphic variants of genes associated with eating disorders: the *MC4R* rs17782313 and *FTO* rs9939609 variants in women aged 45–64 years.

Введение

Тревожность и нарушение пищевого поведения (НПП) являются серьезными психическими расстройствами с тяжелыми социальными, психологическими и физическими последствиями¹ [1, 2]. Клинические, эпидемиологические и генетические исследования показывают, что люди с нарушениями пищевого поведения часто сталкиваются с тревожными расстройствами [3, 4].

Полногеномные исследования ассоциаций расстройств пищевого поведения [3] и обсессивно-компульсивных расстройств, различных фенотипов тревожных расстройств [5] свидетельствуют о высокополигенной архитектуре этих расстройств [3].

Рецептор меланокортина 4-го типа (*MC4R*) является важным регулятором энергетического гомеостаза и аппетита [6, 7]. Центральная нервная система, включая меланокортиконеергический путь, регулирует энергетический баланс [8]. Мутации в гене *MC4R* являются наиболее частой моногенной причиной избыточной массы тела [9, 10] с распространенностью 1,7–3,0% среди лиц с ожирением [11]. Было установлено, что полиморфизм rs17782313 гена *MC4R* тесно связан с ожирением [12, 13], а также с рационом питания [14, 15], общим потреблением энергии [16], увеличением количества перекусов, а также чувством голода [17]. Кроме того, помимо пищевого поведения, *MC4R* играет важную роль в регуляции эмоциональных состояний, таких как тревога и депрессия [18].

TaqIA полиморфизм (rs1800497) гена *DRD2* (дофаминового D2-рецептора) связан с различиями в количестве рецепторов *DRD2*, при этом лица с аллелем A1 (T) имеют меньшую плотность рецепторов *DRD2*, что является фактором риска развития различных физических зависимостей [19]. Было обнаружено, что более низкая плотность рецепторов *DRD2* сама по себе не обязательно приводит к более высокому индексу массы тела. Однако у лиц, уже страдающих ожирением, возможно, что носительство аллеля A1 (T) может быть фактором риска увеличения массы тела из-за психологических причин [20]. Исследования, как на животных моделях, так и у людей указывают на участие гена *DRD2* в патогенезе тревоги и депрессии [21].

Ген *FTO* (ассоциированный с жировой массой и ожирением) является первым геном предрасположенности к ожирению, который был идентифицирован с помощью полногеномного исследования ассоциаций в 2007 г [22]. Представляют интерес накапливающиеся данные о роли гена *FTO* в регуляции пищевого поведения [23]. Например, недавние исследования показали, что ген *FTO*, локализован-

ный в определенной области мозга, коррелирует с памятью о страхе [24, 25], в то время как другие авторы показали, что ген *FTO* контролирует дофаминергическую систему, связанную с регуляцией обучения, системы вознаграждения в мозге, двигательных функций и пищевого поведения [26].

Таким образом, существующие предпосылки определили цель настоящего исследования: изучить возможные связи личностной тревожности с полиморфными вариантами генов, ассоциированными с НПП (rs17782313 *MC4R*, rs1800497 *DRD2*, rs9939609 *FTO*) у женщин 45–64 лет г. Новосибирска.

Материал и методы

На базе НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН в рамках проекта HAPIEE² в 2003–2005 гг. обследована случайная репрезентативная выборка женщин 45–64 лет ($n=1074$, средний возраст $54,27 \pm 0,2$ лет, отклик — 72%), проживающих в Октябрьском районе г. Новосибирска. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, одобрено локальным этическим комитетом НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН. Все респонденты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Личностную тревожность (ЛТ) оценивали с помощью шкалы самооценки Спилбергера³, состоящей из 20 утверждений. Для ответа на каждое утверждение предусмотрено 4 градации по степени интенсивности проявления тревоги: 1 — "почти никогда", 2 — "иногда", 3 — "часто", 4 — "почти всегда". При анализе результатов самооценки имели в виду, что общий итоговый показатель мог находиться в диапазоне от 20 до 80 баллов. При этом, чем выше итоговый показатель, тем выше уровень ЛТ. При интерпретации данных использовали следующие ориентировочные оценки тревожности: ≤ 30 баллов — низкий уровень тревожности (НУТ), 31–44 балла — средний уровень тревожности (СУТ), ≥ 45 баллов — высокий уровень тревожности (ВУТ). Шкала самооценки Спилбергера, включена в протокол программы MONICA-MOPSY (Multinational Monitoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Disease — Optional Psychosocial Study, подпрограмма МОНИКА-psychosocial)⁴, и апробирована на скринингах программы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) MONICA (Multinational Monitoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Disease, Мониторирование трендов сердечно-сосудистых заболеваний и факторов их определяющих) в 1983–1995 гг.⁵ (бюджетная тема FWNR-2024-0002). Методики были строго стандартизированы и соответствовали требованиям протокола про-

¹ World Health Organization. (2008). The Global Burden of Disease: 2004 Update. Retrieved from https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf.

² UCL Department of epidemiology and public health Central and Eastern Europe research group HAPIEE Study [электронный ресурс] — режим доступа: <http://www.ucl.ac.uk/easteurope/hapiee-cohort.htm> Заглавие с экрана.

³ Spielberger CD. State-Trait Anxiety Inventory: Bibliography (2nd ed.). Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press; 1989.

⁴ World Health Organization. MONICA Psychosocial Optional Study. Suggested Measurement Instruments. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 1988.

⁵ MONICA Monograph and Multimedia Sourcebook. Helsinki. 2003; 237 p.

Таблица 1

Частоты полиморфизмов генов
rs17782313 *MC4R*, rs1800497 *DRD2*, rs9939609 *FTO* среди женщин 45-64 лет

rs17782313 ген <i>MC4R</i> частота генотипа n (%)	rs1800497 ген <i>DRD2</i> частота генотипа n (%)	rs9939609 ген <i>FTO</i> частота генотипа n (%)
T/T 166 (59,5)	T/T 9 (2,8)	A/A 67 (17,4)
T/C 103 (36,9)	T/C 99 (30,3)	A/T 178 (46,4)
C/C 10 (3,6)	C/C 219 (67,0)	T/T 139 (36,2)
279 (100)	327 (100)	384 (100)
Равновесие Харди-Вайнберга $\chi^2=1,1753$, $p=0,7872$, $q=0,2128$	Равновесие Харди-Вайнберга $\chi^2=0,2022$, $p=0,8259$, $q=0,1741$	Равновесие Харди-Вайнберга $\chi^2=7,3652$, $p=0,6541$, $q=0,3459$

граммы ВОЗ МОНИКА-psychosocial⁵. Общее обследование проводилось по стандартным методикам, принятым в эпидемиологии и включенным в программу MONICA⁵. Обработка материала по программе ВОЗ МОНИКА-psychosocial выполнена в Центре сбора информации "MONICA" Хельсинки (Финляндия). Контроль качества проводился в центрах контроля качества "MONICA": Данди (Шотландия), Прага (Чехия), Будапешт (Венгрия). Представленные результаты признаны удовлетворительными⁵. Выборка по программе HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe, Здоровье, алкоголь и психосоциальные факторы в Восточной Европе) формировалась в центре обработки информации программы для каждого из сотрудничающих центров так, что каждый респондент был случаен. Из выборки каждая вторая женщина ($n=537$) была отобрана для проведения генотипирования rs9939609 гена *FTO* ($n=384$); каждая третья женщина ($n=358$) для проведения генотипирования изучаемых полиморфизмов rs17782313 гена *MC4R* ($n=279$), rs1800497 гена *DRD2* ($n=327$). Генотипирование проведено в лаборатории молекулярно-генетических исследований методом полимеразной цепной реакции с анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов.

Статистический анализ проводился с помощью пакета программ SPSS версия 21 [27]. Распределение частот генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга. Для проверки статистической значимости различий между группами использовали: критерий χ^2 Пирсона, с поправкой на двухсторонний тест Фишера. Ассоциация тревожности с полиморфизмами изучаемых генов оценивалась с помощью расчета отношения шансов (OR — odds ratio) и их 95% доверительных интервалов (ДИ).

Для оценки относительного риска развития заболевания использовали логистическую регрессию, в качестве ковариат (факторов) использовались генотипы, тревожность являлась зависимой переменной. Достоверность во всех видах анализа была принята при уровне значимости $p<0,05$ [27].

Результаты

Распространенность тревожности среди женщин 45-64 лет составила 58,3%, причем у 15,9% женщин был ВУТ. Частоты генотипов генов *MC4R*, *DRD2*, *FTO* представлены в таблице 1. Наиболее распространенным генотипом rs17782313 гена *MC4R* был гомозиготный генотип Т/Т — 59,5%,

наименее представленным оказался гомозиготный генотип С/С — 3,6%, что соответствует равновесию Харди-Вайнберга. Если рассматривать частоты генотипов rs1800497 гена *DRD2*, то наиболее представленным был генотип С/С — 67%, а менее Т/Т — 2,8%, равновесие Харди-Вайнберга соблюдается. Распределение генотипов полиморфизма rs9939609 гена *FTO* складывалось следующим образом: наиболее часто встречаемым был гетерозиготный генотип А/Т — 46,4%, гомозиготный генотип Т/Т наблюдался у 36,2%, а гомозиготный генотип А/А у 17,4% женщин. Минорный аллель А встречался у 40,6% женщин, что не соответствует равновесию Харди-Вайнберга.

Среди женщин 45-64 лет встречаемость гомозиготного генотипа Т/Т rs17782313 гена *MC4R* была наибольшей среди лиц с НУТ (65,8%) в сравнении с СУТ (56%) и ВУТ (52,5%). Напротив, гомозиготный генотип С/С преобладал среди женщин с ВУТ (17,5%) по сравнению с участницами с НУТ (1,8%) и СУТ (0,8%) ($\chi^2=29,194$, $df=4$, $p=0,001$). Статистически значимых различий встречаемости генотипов rs1800497 гена *DRD2* среди женщин, различающихся по уровню тревожности, обнаружено не было ($\chi^2=3,492$, $df=4$, $p>0,05$). Встречаемость гомозиготного генотипа А/А rs9939609 гена *FTO* была наибольшей среди женщин с ВУТ — 29,5% по сравнению с женщинами с НУТ (15%) и СУТ (15,3%), гомозиготный генотип Т/Т преобладал у лиц с НУТ (40,6%) по сравнению с женщинами с СУТ (33,1%) и ВУТ (32,8%) ($\chi^2=9,600$, $df=4$, $p=0,048$) (таблица 2).

Сравнительный межгрупповой анализ rs17782313 гена *MC4R* показал, что относительный шанс обнаружения ВУТ был выше у носителей генотипа С/С (25%), чем у носителей генотипа Т/Т, у которых чаще был НУТ (97,4%) (OR=12,5; 95% ДИ: 2,41-67,71; $\chi^2=13,150$, $df=1$, $p=0,001$). У носителей генотипа С/С (36,8) относительный шанс обнаружения ВУТ был выше в сравнении с носителями генотипа Т/С с НУТ (94,9%) (OR=10,79; 95% ДИ: 1,96-59,13; $\chi^2=9,802$, $df=1$, $p=0,002$) (таблица 3).

Сравнительный анализ носителей генотипа А/А rs9939609 гена *FTO* показал, что ВУТ встречался чаще чем среди женщин носителей генотипов:

Таблица 2

Распределение частот генотипов генов rs17782313 *MC4R*, rs1800497 *DRD2*, rs9939609 среди женщин 45-64 лет в зависимости от уровня тревожности

rs17782313 гена <i>MC4R</i> , генотипы	Тревожность					
	НУТ		СУТ		ВУТ	
T/T	75	65,8%	70	56,0%	21	52,5%
T/C	37	32,5%	54	43,2%	12	30,0%
C/C	2	1,8%	1	0,8%	7	17,5%
	114	100%	125	100%	40	100%
$\chi^2=29,194$, $df=4$, $p=0,001$						
rs1800497 гена <i>DRD2</i> , генотипы	НУТ		СУТ		ВУТ	
T/T	5	3,8%	2	1,4%	2	3,7%
T/C	36	27,5%	49	34,5%	14	25,9%
C/C	90	68,7%	91	64,1%	38	70,4%
	131	100%	142	100%	54	100%
$\chi^2=3,492$, $df=4$, $p>0,05$						
rs9939609 гена <i>FTO</i> , генотипы	НУТ		СУТ		ВУТ	
A/A	24	15,0%	25	15,3%	18	29,5%
A/T	71	44,4%	84	51,5%	23	37,7%
T/T	65	40,6%	54	33,1%	20	32,8%
	160	100%	163	100%	61	100%
$\chi^2=9,600$, $df=4$, $p=0,048$						

Примечание: ВУТ — высокий уровень тревожности, НУТ — низкий уровень тревожности, СУТ — средний уровень тревожности.

T/T и A/T (47,4 и 43,9%), среди которых был более распространён НУТ (73 и 74,7%, соответственно) ($\chi^2=5,008$, $df=1$, $p=0,025$; $\chi^2=4,662$, $df=1$, $p=0,031$); а также в группе носителей генотипа A/T, среди которых более распространён СУТ (77,1%) ($\chi^2=6,405$, $df=1$, $p=0,011$) (таблица 4).

Вероятность наличия тревожности среди носителей генотипов C/C+C/T гена *MC4R*, была выше в 1,29 раза (95% ДИ: 1,14-1,147; $p<0,001$), чем среди носителей генотипа T/T. Среди носителей генотипа A/A rs9939609 гена *FTO* шанс обнаружения тревожности был выше в 2,34 раза (95% ДИ: 1,25-4,39; $p=0,008$), чем среди женщин носителей генотипов A/T+T/T.

Обсуждение

Одной из черт личности, которая связана со стрессом, является ЛТ [28]. Среди обследованных нами женщин в возрасте от 45 до 64 лет ЛТ была распространена почти у двух третей, причем шестая часть обследованных лиц, страдала от высокого уровня ЛТ. Интересно, что ЛТ часто сопровождает НПП, что позволяет предположить, что ЛТ может представлять собой этиологический путь к НПП [29]. Есть предположение, что ЛТ и другие формы стресса способствуют долгосрочным дезадаптивным изменениям в нервных цепях, которые регулируют потребление пищи, и что эти формы пластичности лежат в основе проявления эндофенотипов НПП [30]. В конечном счете сочетание генетических аллелей риска НПП и факторов окружающей среды может быть причиной развития НПП, но то, как имен-

Таблица 3

Сравнительный анализ ОР тревожности среди женщин 45-64 лет с различными генотипами rs17782313 гена *MC4R*

rs17782313 ген <i>MC4R</i>	Тревожность			
	НУТ		ВУТ	
	n	%	n	%
Носители генотипа T/T	75	97,4	21	75
Носители генотипа C/C	2	2,6	7	25
χ^2	$\chi^2=13,150$, $df=1$, $p=0,0001$			
Двусторонний тест Фишера	0,001			
ОР (95% ДИ)	12,5 (2,41-67,71)			
	НУТ		ВУТ	
	n	%	n	%
Носители генотипа T/C	37	94,9	12	63,2
Носители генотипа C/C	2	5,1	7	36,8
χ^2	$\chi^2=9,802$, $df=1$, $p=0,002$			
Двусторонний тест Фишера	0,004			
ОР (95% ДИ)	10,79 (1,96-59,13)			

Примечание: ВУТ — высокий уровень тревожности, ДИ — доверительный интервал, НУТ — низкий уровень тревожности, ОР — odds ratio (отношение шансов).

но биопсихосоциальные компоненты объединяются, чтобы влиять на этиологию НПП, пока неизвестно [31]. Причем, к факторам риска окружающей среды можно отнести социокультурные факторы, такие как, "западный" идеал худобы и привлекательности, который способствует сексуальной объективации, социально-экономическому статусу и таким лич-

Таблица 4

Сравнительный анализ OR тревожности среди женщин 45-64 лет с различными генотипами rs9939609 гена *FTO*

rs9939609 ген <i>FTO</i>	Тревожность			
	НУТ		ВУТ	
	n	%	n	%
Носители генотипа А/А	24	27	18	47,4
Носители генотипа Т/Т	65	73	20	52,6
χ^2	$\chi^2=5,008$, $df=1$, $p=0,025$			
Двусторонний тест Фишера	0,039			
OR (95% ДИ)	0,41 (0,18-0,9)			
	НУТ		ВУТ	
	n	%	n	%
Носители генотипа А/А	24	25,3%	18	43,9%
Носители генотипа А/Т	71	74,7%	23	56,1%
χ^2	$\chi^2=4,662$, $df=1$, $p=0,031$			
Двусторонний тест Фишера	0,043			
OR (95% ДИ)	0,43 (0,2-0,93)			
	СУТ		ВУТ	
	n	%	n	%
Носители генотипа А/А	25	22,9	18	43,9
Носители генотипа А/Т	84	77,1	23	56,1
χ^2	$\chi^2=6,405$, $df=1$, $p=0,011$			
Двусторонний тест Фишера	0,015			
OR (95% ДИ)	0,38 (0,17-0,81)			

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ВУТ — высокий уровень тревожности, НУТ — низкий уровень тревожности, СУТ — средний уровень тревожности, OR — Odds Ratio (отношение шансов).

ностным качествам, как перфекционизм, импульсивность и ЛТ [31]. Именно поэтому мы задались целью проанализировать ассоциацию тревожности с генами *MC4R*, *DRD2*, *FTO*, которые традиционно относят к генам, ассоциированным с НПП.

Среди обследованных нами женщин гомозиготный генотип С/С rs17782313 гена *MC4R* чаще встречался среди женщин с ВУТ, чем с СУТ и НУТ. Напротив, частота гомозиготного генотипа Т/Т была наибольшей среди лиц с НУТ (65,8%). Сравнительный межгрупповой анализ показал, что относительный шанс наличия ВУТ был выше у носителей генотипа С/С, чем у носителей генотипа Т/Т или Т/С. Кроме того, вероятность тревожности среди носителей генотипов С/С+С/Т гена *MC4R*, была выше, чем среди носителей генотипа Т/Т. Результаты настоящей работы отчасти перекликаются с исследованием, проведенным Rahati S, et al., 2022 [32]. Это было первое исследование, в котором оценивалось взаимодействие полиморфизма rs17782313 гена *MC4R* со стрессом, тревогой, депрессией и уровнем гормона стресса (кортизола), влияющего на риск ожирения. И хотя исследователи не получили достаточно убедительных доказательств связи генотипа С/С и тревоги, было обнаружено положительное взаимодействие между генотипом С/С rs17782313 гена *MC4R*

и уровнями стресса и кортизола [32]. Таким образом, накопленные за последние десять лет данные показали, что *MC4R* участвует в регуляции тревоги и нейробиологии депрессии. Экспрессия гена *MC4R* в гипоталамусе приводит к чрезмерному потреблению энергии. Стресс активирует ось гипоталамус-гипофиз-надпочечники, которая регулирует энергетический баланс [16]. Данные свидетельствуют о том, что меланокортинергическая система мозга, особенно *MC4R*, играет хорошо установленную роль в вызванных стрессом изменениях, поведенческих реакциях на стресс и связанных со стрессом психологических расстройствах [33].

Мы не нашли статистически значимых различий встречаемости генотипов rs1800497 гена *DRD2* среди женщин, различающихся по уровню тревожности. Возможная причина — это возрастная группа 45-64 лет, когда начинается естественная убыль определенных генотипов (обусловленная превышением уровня смертности над уровнем рождаемости). Поэтому считаем, что данное направление исследований перспективно, тем более что в предыдущих работах нами показаны достоверные ассоциации между носительством Taq1A (аллель Т) и депрессией среди мужчин 45-64 лет [34].

В настоящем исследовании среди женщин носителей генотипа А/А гена *FTO*, тревожность встречалась чаще, чем среди женщин носителей генотипов А/Т и Т/Т. Кроме того, среди носителей генотипа А/А шанс обнаружения тревожности был > в 2,3 раза, чем среди женщин носителей генотипов А/Т и Т/Т.

Ген *FTO*, связанный с ожирением, был обнаружен не так давно, но уже есть доказательства того, что полиморфизм rs9939609 гена *FTO* играет роль в психических расстройствах [35, 36]. Например, в моделях на животных было показано, что нокаут гена *FTO* может сопровождаться снижением нейрональной активности мозга и приводить к уменьшению тревожности и депрессии [23].

В работе Chang R, et al., 2022 [36] показано, что ген *FTO* может регулировать дофаминовую цепь, связанную с обучением, памятью и системой вознаграждения в мозге. Получены научные данные о том, что не только депрессия, но и различные нервно-психические расстройства, например, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, эпилепсия и тревога, могут иметь потенциальную связь с геном *FTO* [37].

Заключение

Таким образом, найденная связь между тревожностью и определенными полиморфными вариантами генов, отвечающих за НПП, такими как rs17782313 гена *MC4R* и rs9939609 гена *FTO* среди женщин, может иметь решающее значение при планировании соответствующих индивидуальных рекомендаций пациентам с НПП. Ассоциация меж-

ду тревожностью и генами НПП диктует необходимость в диагностике и последующем лечении тревожности и связанных с ней последствий.

Литература/References

1. Eliashovich SO, Stepanova EO, Drapkina OM. Group cognitive behavioral therapy for obesity to reduce cardiovascular risks in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(9):3707. (In Russ.) Елиашевич С. О., Степанова Е. О., Драпкина О. М. Групповая когнитивно-поведенческая терапия ожирения с целью снижения сердечно-сосудистых рисков у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(9):3707. doi:10.15829/1728-8800-2023-3707.
2. Samsonova GO, Yazykova TA, Agasarov LG. Psychological aspects of nutritional obesity (literature review). *Bulletin of new medical technologies. Electronic edition*. 2018;12(3):133-9. (In Russ.) Самсонова Г. О., Языкова Т. А., Агасаров Л. Г. Психологические аспекты алиментарного ожирения (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2018;12(3):133-9. doi:10.24411/2075-4094-2018-16027.
3. Drapkina OM, Kim OT. Epigenetics of obesity. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2632. (In Russ.) Драпкина О. М., Ким О. Т. Эпигенетика ожирения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(6):2632. doi:10.15829/1728-8800-2020-2632.
4. Rotar OP, Dubinina EA, Orlov AV, et al. Emotional status and eating style: results of the epidemiological study ESSE-RF in St. Petersburg, Samara and Orenburg. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14(4):68-74. (In Russ.) Ротарь О. П., Дубинина Е. А., Орлов А. В. и др. Эмоциональный статус и стиль питания: результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ в Санкт-Петербурге, Самаре и Оренбурге. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015;14(4):68-74. doi:10.15829/1728-8800-2015-4-68-74.
5. Razquin C, Marti A, Martinez JA. Evidences on three relevant obesogenes: MC4R, FTO and PPAR γ . approaches for personalized nutrition. *Mol Nutr Food Res*. 2011;55(1):136-49. doi:10.1002/mnfr.201000445.
6. Chumakova GA, Ott AV, Veselovskaya NG, et al. Pathogenetic mechanisms of leptin resistance. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;(4):107-10. (In Russ.) Чумакова Г. А., Отт А. В., Веселовская Н. Г. и др. Патогенетические механизмы лептинорезистентности. *Российский кардиологический журнал*. 2015;(4):107-10. doi:10.15829/1560-4071-2015-4-107-110.
7. Drapkina OM, Dubolazova YuV, Boytsov SA. The fight against obesity: the "gold standard" and new horizons. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(4):450-8. (In Russ.) Драпкина О. М., Дуболазова Ю. В., Бойцов С. А. Борьба с ожирением: "золотой стандарт" и новые горизонты. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2016;12(4):450-8. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-4-450-458.
8. Kokh NV, Lifshits GI, Voronina EN. Possibilities of analysis of polymorphism of lipid metabolism genes to identify risk factors for atherosclerosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;(10):53-7. (In Russ.) Кох Н. В., Лифшиц Г. И., Воронина Е. Н. Возможности анализа полиморфизма генов липидного обмена для выявления факторов риска атеросклероза. *Российский кардиологический журнал*. 2014;(10):53-7. doi:10.15829/1560-4071-2014-10-53-057.
9. Timasheva YaR, Balkhiyarova ZhR, Kochetova OV. Current state of the obesity research: genetic aspects, the role of microbiome, and susceptibility to COVID-19. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(4):20-35. (In Russ.) Тимашева Я. Р., Балхиярова Ж. Р., Кочетова О. В. Современное состояние исследований в области ожирения: генетические аспекты, роль микробиома и предрасположенность к COVID-19. *Проблемы Эндокринологии*. 2021;67(4):20-35. doi:10.14341/probl12775.
10. Ileva KD, Bairova TA, Sheneman EA, et al. Effect of MC4R gene polymorphism on food intake in adolescents with overweight and obesity. *Obesity and metabolism*. 2019;16(2):22-8. (In Russ.) Ивлева К. Д., Байрова Т. А., Шенеман Е. А. и др. Влияние полиморфизма гена MC4R на антропометрические параметры у подростков с избыточной массой тела и ожирением. *Ожирение и метаболизм*. 2019;16(2):22-8. doi:10.14341/omet9680.
11. Beckers S, Zegers D, de Freitas F, et al. Association study of MC4R with complex obesity and replication of the rs17782313 association signal. *Mol Genet Metab*. 2011;103(1):71-5. doi:10.1016/j.ymgme.2011.01.007.
12. Mikhaleva OG, Bardymova MV, Berezina TP. Monogenic forms of obesity. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2014;129(6):5-11. (In Russ.) Михалева О. Г., Бардымова М. В., Березина Т. П. Моногенные формы ожирения. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2014;129(6):5-11.
13. Martins MC, Trujillo J, Freitas-Vilela AA, et al. Associations between obesity candidate gene polymorphisms (fat mass and obesity-associated (FTO), melanocortin-4 receptor (MC4R), leptin (LEP) and leptin receptor (LEPR)) and dietary intake in pregnant women. *Br J Nutr*. 2018;120(4):454-63. doi:10.1017/S0007114518001423.
14. Valette M, Bellisle F, Carette C, et al. Eating behaviour in obese patients with melanocortin-4 receptor mutations: a literature review. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(8):1027-35. doi:10.1038/ijo.2012.169.
15. Alizadeh S, Pooyan S, Mirzababaei A, et al. Interaction of MC4R rs17782313 variants and dietary carbohydrate quantity and quality on basal metabolic rate and general and central obesity in overweight/obese women: a cross-sectional study. *BMC Endocr Disord*. 2020;22(1):121. doi:10.1186/s12902-022-01023-5.
16. Ermakova NG, Korablina EP, Tuktarova AA. Psychological prerequisites for the formation of eating disorders in overweight women. *News of the Russian State Pedagogical University named after A. I. Herzen*. 2024;211:190-202. (In Russ.) Ермакова Н. Г., Кораблина Е. П., Туктарова А. А. Психологические предпосылки формирования нарушений пищевого поведения у женщин с избыточной массой тела. *Известия Российского государственного педагогического университета им. А. И. Герцена*. 2024;211:190-202. doi:10.33910/1992-6464-2024-211-190-202.
17. Golivets TP, Dubonosova DG, Likhizon SV. Obesity and associated diseases — problematic issues of pathogenesis and modern diagnostic and treatment strategies. *Current problems of medicine*. 2023;46(2):123-43. (In Russ.) Голивец Т. П., Дубоносова Д. Г., Лихизон С. В. Ожирение и ассоциированные с ним заболевания — проблемные вопросы патогенеза и современные стратегии диагностики и лечения. *Актуальные проблемы медицины*. 2023;46(2):123-43. doi:10.52575/2687-0940-2023-46-2-123-143.
18. Chaki S, Okuyama S. Involvement of melanocortin-4 receptor in anxiety and depression. *Peptides*. 2005;26(10):1952-64. doi:10.1016/j.peptides.2004.11.029.

19. Deng XD, Jiang H, Ma Y, et al. Association between DRD2/ANKK1 Taq1A polymorphism and common illicit drug dependence: evidence from a meta-analysis. *Hum Immunol.* 2015;76(1):42-51. doi:10.1016/j.humimm.2014.12.005.
20. Benton D, Young HA. A meta-analysis of the relationship between brain dopamine receptors and obesity: a matter of changes in behavior rather than food addiction? *Int J Obes (Lond).* 2016;40 Suppl 1(Suppl 1):S12-21. doi:10.1038/ijo.2016.9.
21. Lawford BR, Young R, Noble EP, et al. The D2 dopamine receptor (DRD2) gene is associated with co-morbid depression, anxiety and social dysfunction in untreated veterans with post-traumatic stress disorder. *Eur Psychiatry.* 2006;21(3):180-5. doi:10.1016/j.eurpsy.2005.01.006.
22. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science.* 2007;316(5826):889-94. doi:10.1126/science.1141634.
23. Sun L, Ma L, Zhang H, et al. FTO Deficiency Reduces Anxiety- and Depression-Like Behaviors in Mice via Alterations in Gut Microbiota. *Theranostics.* 2019;9(3):721-33. doi:10.7150/thno.31562.
24. Widagdo J, Zhao QY, Kempen MJ, et al. Experience-Dependent Accumulation of N6-Methyladenosine in the Prefrontal Cortex Is Associated with Memory Processes in Mice. *J Neurosci.* 2016;36(25):6771-7. doi:10.1523/JNEUROSCI.4053-15.2016.
25. Engel M, Eggert C, Kaplick PM, et al. The Role of m6A/mRNA Methylation in Stress Response Regulation. *Neuron.* 2018;99(2):389-403.e9. doi:10.1016/j.neuron.2018.07.009.
26. Hess ME, Hess S, Meyer KD, et al. The fat mass and obesity associated gene (FTO) regulates activity of the dopaminergic midbrain circuitry. *Nat Neurosci.* 2013;16(8):1042-8. doi:10.1038/nn.3449.
27. Bühl A, Zöfel P. SPSS Version 10. Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows, 2005, 608 p. ISBN-10:3827316731.
28. Steinglass JE, Sysko R, Glasofer D, et al. Rationale for the application of exposure and response prevention to the treatment of anorexia nervosa. *Int J Eat Disord.* 2011;44(2):134-41. doi:10.1002/eat.20784.
29. Yackobovitch-Gavan M, Golan M, Valevski A, et al. An integrative quantitative model of factors influencing the course of anorexia nervosa over time. *Int J Eat Disord.* 2009;42(4):306-17. doi:10.1002/eat.20624.
30. Hardaway JA, Crowley NA, Bulik CM, et al. Integrated circuits and molecular components for stress and feeding: implications for eating disorders. *Genes Brain Behav.* 2015;14(1):85-97. doi:10.1111/gbb.12185.
31. Yilmaz Z, Hardaway JA, Bulik CM. Genetics and Epigenetics of Eating Disorders. *Adv Genomics Genet.* 2015;5:131-50. doi:10.2147/AGG.S55776.
32. Rahati S, Qorbani M, Naghavi A, et al. Association and interaction of the MC4R rs17782313 polymorphism with plasma ghrelin, GLP-1, cortisol, food intake and eating behaviors in overweight/obese Iranian adults. *BMC Endocr Disord.* 2022;22(1):234. doi:10.1186/s12902-022-01129-w.
33. Serova LI, Laukova M, Alaluf LG, et al. Intranasal infusion of melanocortin receptor four (MC4R) antagonist to rats ameliorates development of depression and anxiety related symptoms induced by single prolonged stress. *Behav Brain Res.* 2013;250:139-47. doi:10.1016/j.bbr.2013.05.006.
34. Gafarov VV, Gromova EA, Panov DO, et al. Association of DRD2/ANKK1 Taq1A polymorphism with depression in an open 45-64 year-old male population (international epidemiological HAPIEE and WHO MONICA programs). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(2):37-41. (In Russ.) Гафаров В. В., Громова Е. А., Панов Д. О. и др. Ассоциация полиморфизма гена DRD2/ANKK1 Taq1A с депрессией в открытой популяции мужчин 45-64 лет (международные эпидемиологические программы HAPIEE и ВОЗ MONICA). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019;11(2):37-41. doi:10.14412/2074-2711-2019-2-37-41.
35. Church C, Moir L, McMurray F, et al. Overexpression of Fto leads to increased food intake and results in obesity. *Nat Genet.* 2010;42(12):1086-92. doi:10.1038/ng.713.
36. Chang R, Huang Z, Zhao S, et al. Emerging Roles of FTO in Neuropsychiatric Disorders. *Biomed Res Int.* 2022; 2677312. doi:10.1155/2022/2677312.
37. Annapoorna PK, Iyer H, Parnaik T, et al. FTO: An Emerging Molecular Player in Neuropsychiatric Diseases. *Neuroscience.* 2019;418:15-24. doi:10.1016/j.neuroscience.2019.08.021.

Привычки питания и риск смерти от всех причин во взрослой популяции. Результаты 6-летнего проспективного наблюдения за когортой исследования ЭССЕ-РФ

Карамнова Н.С.¹, Капустина А.В.¹, Куценко В.А.¹, Швабская О.Б.¹, Баланова Ю.А.¹, Евстифеева С.Е.¹, Имаева А.Э.¹, Котова М.Б.¹, Максимов С.А.¹, Муромцева Г.А.¹, Кулакова Н.В.², Калачикова О.Н.³, Черных Т.М.⁴, Белова О.А.⁵, Артамонова Г.В.⁶, Гринштейн Ю.И.⁷, Либис Р.А.⁸, Ротарь О.П.⁹, Трубачева И.А.¹⁰, Ефанов А.Ю.¹¹, Шальнова С.А.¹, Драпкина О.М.¹

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ²ФГБОУ ВО "Тихоокеанский государственный медицинский университет" Минздрава России. Владивосток; ³ФГБУН "Вологодский научный центр Российской академии наук", Вологда; ⁴ФГБОУ ВО "Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко" Минздрава России. Воронеж; ⁵ОБУЗ "Кардиологический диспансер". Иваново; ⁶ФГБНУ "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний" Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Кемерово; ⁷ФГБОУ ВО "Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого" Минздрава России. Красноярск; ⁸ФГБОУ ВО "Оренбургский государственный медицинский университет" Минздрава России, Оренбург; ⁹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова" Минздрава России. Санкт-Петербург; ¹⁰Научно-исследовательский институт кардиологии — филиал ФГБНУ "Томский национальный исследовательский медицинский центр" Российской академии наук. Томск; ¹¹ФГБОУ ВО "Тюменский государственный медицинский университет" Минздрава России. Тюмень, Россия

Характер питания оказывает влияние на риск смерти от всех причин (ОС) во взрослой популяции по данным проспективных исследований.

Цель. Оценить влияние характера питания на риск ОС в российской популяции.

Материал и методы. В когорту проспективного наблюдения вошли представительные выборки 10 регионов РФ ($n=17175$, 6767 мужчин и 10408 женщин 25-64 лет), обследованные в 2012-2014 гг в рамках исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации). Характер питания изучен по частоте потребления основных групп продуктов. Жизненный статус когорты уточнялся раз в 2 года. Период наблюдения составил 6 лет. Для анализа общей выживаемости (ОВ) использованы кривые Каплана-Мейера, при оценке риска ОС — модель пропорциональных рисков Кокса.

Результаты. В российской популяции увеличение ОВ ассоциировано с ежедневным потреблением овощей/фруктов, молочных продуктов (молока, кефира, йогурта, творога и сыра), наличием Модели

здорового питания (ЗП) в рационе, а снижение ОВ — с наличием избыточного потребления (ИзбП) соли в рационе, привычкой досаливания готовой пищи и ежедневным потреблением солений ($p<0,05$). Среди мужчин увеличение ОВ наблюдается при ежедневном потреблении фруктов/овощей, сыра и наличии Модели ЗП, снижение — при ежедневном потреблении солений, ИзбП соли в целом и наличии привычки досаливания пищи ($p<0,05$). У женщин ежедневное потребление красного мяса, жидких форм молочной продукции, сыра и сладостей связано с повышением ОВ ($p<0,05$). Риск ОС в общей популяции и среди мужчин увеличивается при ИзбП соли — относительный риск (relative risk, RR)=1,31 [1,06-1,61] ($p=0,012$) и 1,41 [1,06-1,87] ($p=0,017$), соответственно, досаливании пищи — RR=1,34 [1,09-1,65] ($p=0,006$) и 1,5 [1,13-1,98] ($p=0,005$) и ежедневном потреблении солений — RR=1,48 [1,02-2,14] ($p=0,039$) и 1,5 [1,01-2,54] ($p=0,045$). У женщин регулярное потребление красного мяса — RR=0,7 [0,49-0,99] ($p=0,043$), жидких форм молочной продукции — RR=0,68 [0,5-0,93] ($p=0,015$) и сыра — RR=0,64 [0,46-0,9] ($p=0,011$) связано со снижением ОС.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: karamnova@mail.ru

[Карамнова Н.С.* — д.м.н., руководитель лаборатории эпидемиологии питания отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний; доцент кафедры терапии, общей врачебной практики с курсом гастроэнтерологии Института профессионального образования и аккредитации, ORCID: 0000-0002-8604-712X, Капустина А.В. — с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-9624-9374, Куценко В.А. — с.н.с. лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-9844-3122, Швабская О.Б. — н.с. лаборатории эпидемиологии питания отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-9786-4144, Баланова Ю.А. — д.м.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-8011-2798, Евстифеева С.Е. — к.м.н., с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-7486-4667, Имаева А.Э. — д.м.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-9332-0622, Котова М.Б. — к.псих.н., в.н.с. лаборатории геопрофилактики и средовых факторов здоровья отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-6370-9426, Максимов С.А. — д.м.н., доцент, руководитель лаборатории геопрофилактики и средовых факторов здоровья отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-0545-2586, Муромцева Г.А. — к.б.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-0240-3941, Кулакова Н.В. — к.м.н., доцент института терапии и инструментальной диагностики, ORCID: 0000-0001-6473-5653, Калачикова О.Н. — к.э.н., зам. директора по научной работе, зав. отделом исследования уровня и образа жизни населения, ORCID: 0000-0003-4681-4344, Черных Т.М. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и эндокринологии, ORCID: 0000-0003-2673-091X, Белова О.А. — главный врач, ORCID: 0000-0002-7164-0086, Артамонова Г.В. — д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе, зав. отделом оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях, ORCID: 0000-0003-2279-3307, Гринштейн Ю.И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии Института последипломного образования, ORCID: 0000-0002-4621-1618, Либис Р.А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, ORCID: 0000-0003-0130-990X, Ротарь О.П. — д.м.н., г.н.с. НИЛ эпидемиологии неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-5530-9772, Трубачева И.А. — д.м.н., руководитель отделения популяционной кардиологии, зам. директора по научно-организационной работе НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0003-1063-7382, Ефанов А.Ю. — д.м.н., руководитель Центра международного образования, доцент кафедры кардиологии, кардиохирургии с курсом СМП, ORCID: 0000-0002-3770-3725, Шальнова С.А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2087-6483, Драпкина О.М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Заключение. Увеличение риска ОС в общей популяции и среди мужчин связано с ИзБП соли, а снижение риска ОС у женщин — с регулярным включением в рацион красного мяса и молочных продуктов.

Ключевые слова: характер питания, выживаемость, привычки питания, потребление соли, риск смерти от всех причин, проспективное исследование.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 11/07-2024

Рецензия получена 16/07-2024

Принята к публикации 02/08-2024



Для цитирования: Карамнова Н.С., Капустина А.В., Куценко В.А., Швабская О.Б., Баланова Ю.А., Евстифеева С.Е., Имаева А.Э., Котова М.Б., Максимов С.А., Муромцева Г.А., Кулакова Н.В., Калачикова О.Н., Черных Т.М., Белова О.А., Артамонова Г.В., Гринштейн Ю.И., Либис Р.А., Ротарь О.П., Трубаева И.А., Ефанов А.Ю., Шальнова С.А., Драпкина О.М. Привычки питания и риск смерти от всех причин во взрослой популяции. Результаты 6-летнего проспективного наблюдения за когортой исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(9):4113. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4113. EDN CHSTLZ

Dietary habits and all-cause mortality risk in the adult population. Results of a 6-year prospective follow-up of the ESSE-RF study cohort

Karamnova N. S.¹, Kapustina A. V.¹, Kutsenko V. A.¹, Shvabskaya O. B.¹, Balanova Yu. A.¹, Evstifeeva S. E.¹, Imaeva A. E.¹, Kotova M. B.¹, Maksimov S. A.¹, Muromtseva G. A.¹, Kulakova N. V.², Kalachikova O. N.³, Chernykh T. M.⁴, Belova O. A.⁵, Artamonova G. V.⁶, Grinshtein Yu. I.⁷, Libis R. A.⁸, Rotar O. P.⁹, Trubacheva I. A.¹⁰, Efanov A. Yu.¹¹, Shalnova S. A.¹, Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Pacific State Medical University. Vladivostok; ³Vologda Research Center, Vologda; ⁴Burdenko Voronezh State Medical University. Voronezh; ⁵Cardiology Dispensary. Ivanovo; ⁶Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Kemerovo; ⁷Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. Krasnoyarsk; ⁸Orenburg State Medical University, Orenburg; ⁹Almazov National Medical Research Center. Saint Petersburg; ¹⁰Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center. Tomsk; ¹¹Tyumen State Medical University. Tyumen, Russia

Dietary habits affect the risk of all-cause mortality (ACM) in the adult population according to prospective studies.

Aim. To assess the effect of dietary habits on the ACM risk in the Russian population.

Material and methods. The prospective cohort included representative samples of 10 Russian regions (n=17175, 6767 men and 10408 women aged 25-64 years), examined in 2012-2014 as part of the ESSE-RF study. Dietary habits were studied based on the consumption rate of the main food groups. The vital status of the cohort was updated every 2 years. The follow-up period was 6 years. Kaplan-Meier curves were used to analyze overall survival (OS). Cox proportional hazards model was used to assess the ACM risk.

Results. In the Russian population, an increase in OS is associated with daily consumption of vegetables/fruits, dairy products (milk, kefir, yogurt, cottage cheese, and cheese), and the presence of the Healthy Eating Model (HEM) in the diet. A decrease in OS is associated with excess salt intake (ESI) in the diet, the habit of adding salt to prepared foods, and daily consumption of pickles (p<0,05). Among men, an increase in OS is observed with daily consumption of fruits/vegetables, cheese, and HEM, while a decrease is observed with daily consumption of pickles, general ESI, and the habit of adding salt to foods (p<0,05). In women, daily consumption of red meat, liquid dairy products, cheese, and sweets is associated with an increase in OS (p<0,05). The risk of ACM in the general population and among men increases with ESI — relative risk (RR)=1,31 [1,06-1,61] (p=0,012) and 1,41 [1,06-1,87] (p=0,017), respectively, adding salt to food — RR=1,34 [1,09-1,65] (p=0,006) and 1,5 [1,13-1,98] (p=0,005) and daily consumption of pickles — RR=1,48 [1,02-2,14] (p=0,039) and 1,5 [1,01-2,54] (p=0,045). In women, regular consumption of red meat — RR=0,7 [0,49-0,99] (p=0,043), liquid dairy products — RR=0,68 [0,5-0,93] (p=0,015) and cheese — RR=0,64 [0,46-0,9] (p=0,011) were associated with an ACM decrease.

Conclusion. An ACM risk increase in the general population and among men is associated with excess salt intake, and a decrease in ACM risk in women is associated with the regular inclusion of red meat and dairy products in the diet.

Keywords: diet, survival, eating habits, salt intake, all-cause mortality risk, prospective study.

Relationships and Activities: none.

Karamnova N. S.* ORCID: 0000-0002-8604-712X, Kapustina A. V. ORCID: 0000-0002-9624-9374, Kutsenko V. A. ORCID: 0000-0001-9844-3122, Shvabskaya O. B. ORCID: 0000-0001-9786-4144, Balanova Yu. A. ORCID: 0000-0001-8011-2798, Evstifeeva S. E. ORCID: 0000-0002-7486-4667, Imaeva A. E. ORCID: 0000-0002-9332-0622, Kotova M. B. ORCID: 0000-0002-6370-9426, Maksimov S. A. ORCID: 0000-0003-0545-2586, Muromtseva G. A. ORCID: 0000-0002-0240-3941, Kulakova N. V. ORCID: 0000-0001-6473-5653, Kalachikova O. N. ORCID: 0000-0003-4681-4344, Chernykh T. M. ORCID: 0000-0003-2673-091X, Belova O. A. ORCID: 0000-0002-7164-0086, Artamonova G. V. ORCID: 0000-0003-2279-3307, Grinshtein Yu. I. ORCID: 0000-0002-4621-1618, Libis R. A. ORCID: 0000-0003-0130-990X, Rotar O. P. ORCID: 0000-0002-5530-9772, Trubacheva I. A. ORCID: 0000-0003-1063-7382, Efanov A. Yu. ORCID: 0000-0002-3770-3725, Shalnova S. A. ORCID: 0000-0003-2087-6483, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
karamnova@mail.ru

Received: 11/07-2024

Revision Received: 16/07-2024

Accepted: 02/08-2024

For citation: Karamnova N. S., Kapustina A. V., Kutsenko V. A., Shvabskaya O. B., Balanova Yu. A., Evstifeeva S. E., Imaeva A. E., Kotova M. B., Maksimov S. A., Muromtseva G. A., Kulakova N. V., Kalachikova O. N., Chernykh T. M., Belova O. A., Artamonova G. V., Grinshstein Yu. I., Libis R. A., Rotar O. P., Trubacheva I. A., Efanov A. Yu.,

Shalnova S. A., Drapkina O. M. Dietary habits and all-cause mortality risk in the adult population. Results of a 6-year prospective follow-up of the ESSE-RF study cohort. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(9):4113. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4113. EDN CHSTLZ

АЗФР — алиментарно-зависимые факторы риска, ЗП — здоровое питание, ИзбП — избыточное потребление, ОВ — общая выживаемость, ОС — смерть от всех причин, ПП — пищевая привычка, СД — сахарный диабет, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации, RR — relative risk (относительный риск).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Результаты исследований отмечают увеличение влияния нездоровых привычек питания на риск смерти от всех причин (ОС) во взрослой популяции.

Что добавляют результаты исследования?

- В настоящем исследовании отмечено, что избыточное потребление соли, привычка досаливания пищи и ежедневное включение в рацион солений увеличивают риск ОС в общей популяции РФ и среди мужчин.
- Регулярное присутствие в рационе красного мяса, жидких форм молочных продуктов и сыра ассоциировано со снижением ОС у российских женщин.

Key messages

What is already known about the subject?

- The study results note an increase in the influence of unhealthy eating habits on all-cause mortality risk in the adult population.

What might this study add?

- This study noted that excessive salt consumption, adding salt to food, and daily pickle intake increase the ACM risk in the Russian general population and among men.
- Regular intake of red meat, liquid dairy products, and cheese is associated with a decrease in ACM in Russian women.

Введение

Факторы питания и малоподвижный образ жизни вносят вклад в 60% случаев сахарного диабета (СД), в 20% случаев ишемической болезни сердца и в 20% — мозгового инсульта [1].

В течение последних 50 лет составляющие образа жизни плотно ассоциированы с уровнем смертности в популяции. Несмотря на то, что вклад в показатели смертности вносят в основном болезни, поведенческие факторы риска являются важными показателями популяционного здоровья, поскольку могут изменить сердечно-сосудистый риск. Разница ожидаемой продолжительности жизни между популяцией с низким профилем риска (здоровое питание (ЗП) адекватная двигательная активность, отсутствие курения) и популяцией с высоким профилем риска (высокая распространенность курения, низкая физическая активность, нездоровое питание) составляет 10-15 лет¹.

Вклад факторов питания в жизненный прогноз отмечается независимо от этнокультурной составляющей рациона и практически одинаково прослеживается как в европейских популяциях, так и среди азиатского населения. Результаты Национального обследования питания Китая с участием 204802 человек >20 лет показали, что наибольшее

количество предполагаемых кардиометаболических смертей в 2010-2012гг были связаны с высоким потреблением соли (17,3%), низким потреблением фруктов (11,5%) и низким содержанием омега-3 жирных кислот в рационе (9,7%) [2].

За последние 20 лет характер питания претерпел выраженные изменения, в структуре рациона значительно возросла доля продуктов глубокой и ультраглубокой переработки, что увеличило присутствие в рационе насыщенных и транс-изомеров жирных кислот, добавленного сахара и пищевой соли¹.

Согласно анализу данных, в 2017г каждый пятый случай смерти был спровоцирован нездоровым питанием и 11 млн смертей в мире были обусловлены избыточным потреблением (ИзбП) натрия/соли, недостаточным потреблением цельнозерновых продуктов, овощей и фруктов [1].

Результаты эпидемиологических исследований, включая долгосрочные проспективные наблюдательные исследования и краткосрочные исследования промежуточных результатов, предоставляют подтверждающие данные о потенциальных причинно-следственных связях между пищевыми факторами и хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ)². При этом для анализа чаще

¹ Robertson A, Tirado C, Lobstein T, et al. Food and health in Europe: a new basis for action. Copenhagen: WHO regional publications. European series, 2004 p. 405. ISBN 92 890 1363 X.

² World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Diet, nutrition, physical activity and cancer: a global perspective. Continuous Update Project Expert Report, 2018. <https://www.wcrf.org/dietandcancer> (10 июня 2024).

выделяются конкретные нутриенты, что позволяет формировать целевые уровни потребления, а также наиболее частые их пищевые источники — продукты питания, что также позволяет актуализировать практические рекомендации для построения рациона.

Все вышеизложенное обосновывает проведение научного анализа по вкладу пищевых факторов в жизненный статус взрослой популяции России на современном этапе, поскольку получение таких результатов актуально для разработки общероссийской стратегии профилактики ХНИЗ и приверженности к здоровому образу жизни.

Цель исследования — оценить влияние характера питания на риск смерти от всех причин (ОС) во взрослой популяции по данным проспективного исследования.

Материал и методы

Представленный в статье анализ выполнен на данных проспективной части исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации). Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Независимыми Этическими Комитетами: ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, ФГБУ "НМИЦК им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России и ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова" Минздрава России и центров-соисполнителей. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие на участие в нем. Подробный протокол исследования с формированием выборки и объемом проводимого исследования представлен в более ранней публикации [3].

В наблюдаемую когорту вошли участники исследования ЭССЕ-РФ из 10 регионов: Вологодская, Воронежская, Ивановская, Кемеровская, Оренбургская, Томская, Тюменская области, Красноярский и Приморский края и город Санкт-Петербург.

Когорта наблюдения составила 17175 человек из них 6767 мужчин и 10408 женщин. Однако анализ для данной работы проводился на когорте участников в возрасте ≥ 35 лет, т.к. среди участников в возрасте 25-34 лет смертельных исходов зафиксировано не было. В анализ включены 13242 человека, из них 4852 мужчин и 8390 женщин. Жизненный статус участника уточнялся 1 раз в 2 года. Использовались прямые (телефонный контакт, поквартирный обход) и не прямые контакты (запрос информации в медицинские организации или органы регистрации). Информация включала сбор данных по всем случаям смерти.

Сбор данных о характере питания и потреблении алкоголя проводился опросным методом по частоте потребления основных групп продуктов (красное мясо, мясколбасные изделия и мясные деликатесы, птица, рыба и морепродукты, овощи и фрукты, бобовые, крупы и макаронные изделия, молоко/кефир/йогурт, творог, сметана/сливки, сыр, соленья, сладости и кондитерские изделия) с 4-мя категориями оценки частоты потребления:

"ежедневно", "1-2 раза в неделю", "1-2 раз в месяц", "редко или не употребляю". Дополнительно оценивали привычки досаливания уже готовой пищи. Группа "красное мясо" включала говядину, свинину, баранину, конину и др. В качестве критериев рациона ЗП использовались рекомендации экспертов Всемирной Организации Здравоохранения.

ИзбП соли расценивалось при наличии 2-х позиций из 3-х: привычка досаливания готовой пищи, ежедневное потребление мясколбасных изделий или солений.

Для выполнения интегральной оценки отдельные пищевые привычки (ПП) были объединены с формированием пищевых моделей: Модель ЗП (ежедневное потребление овощей/фруктов и отсутствие ИзбП соли в рационе) и Модель Кардио, объединяющая ежедневное потребление овощей и фруктов, рыбы 1-2 раза/нед., использование только растительных масел при приготовлении блюд и потребление молочных продуктов низкой жирности. В анализе рассматривались ограничительные типы питания: полу-вегетарианский (без потребления красного мяса), вегетарианский и веганский.

В анализ частот потребления продуктов включались позиции: "ежедневное потребление" и регулярное потребление, объединяющее ежедневное потребление и "1-2 раза в неделю".

Статистический анализ проведен в среде R 4.1. Непрерывные параметры представлены средним и стандартным отклонением ($M \pm SD$) или Медианой (Me) и интерквартильным размахом [Me (Q25; Q75)]. Качественные показатели описаны относительными частотами в процентах. Оценка выживаемости проводилась с использованием кривых Каплана-Мейера. Анализ риска ОС проводился с использованием однофакторных и многофакторных моделей пропорциональных рисков Кокса, данные представлены в виде RR (relative risk, относительный риск) и 95% доверительного интервала. Уровень статистической значимости принят равным 0,05.

Результаты

Продолжительность наблюдения составила в среднем 6 лет (2370 [1948; 2492] дней). За данный период отмечено 345 смертей: 124 случая сердечно-сосудистой смерти, в т.ч. 80 — от ишемической болезни сердца и 35 — от мозгового инсульта. Потерян контакт с 274 участниками (1,5% от выборки) (таблица 1).

Клиническая характеристика участников когорты проспективного наблюдения ЭССЕ-РФ представлена в таблице 2. На возраст ≥ 50 лет приходилось 40% мужчин и почти половина женщин. Из алиментарно-зависимых факторов риска (АЗФР) ХНИЗ наибольшую распространенность имели нарушения липидного обмена, а наименьшую — нарушения углеводного обмена. Каждый второй участник имел артериальную гипертензию, частота гиперурикемии была больше в 2 раза у мужчин, а абдоминальное и общее ожирение — наоборот чаще отмечалось у женщин.

Характер питания участников когорты (рисунок 1) не имел выраженных различий со структу-

Таблица 1

Характеристика когорты и периода наблюдения

Регион	n	Мужчины	Женщины	Возраст	Дни наблюдения	Случаи ОС
		n (%)	n (%)	M [min-max]	M [min-max]	n (%)
Иваново	1496	483 (32,3)	1013 (67,7)	51,0 [44,0; 57,0]	2538 [2462; 2570]	51 (3,4)
Кемерово	1266	531 (41,9)	735 (58,1)	52,0 [44,0; 58,0]	2289 [2261; 2331]	44 (3,5)
Красноярск	1141	441 (38,7)	700 (61,3)	52,0 [44,0; 58,0]	1906 [1853; 1939]	15 (1,4)
Оренбург	1202	457 (38,0)	745 (62,0)	52,0 [45,0; 58,0]	2520 [2499; 2533]	49 (4,2)
С. Петербург	1290	432 (33,5)	858 (66,5)	53,0 [45,0; 58,0]	2488 [2412; 2511]	12 (0,9)
Тюмень	1400	371 (26,5)	1029 (73,5)	54,0 [47,0; 59,0]	2437 [2418; 2459]	17 (1,2)
Томск	1239	483 (39,0)	756 (61,0)	52,0 [44,5; 58,0]	2451 [2433; 2467]	61 (4,9)
Владивосток	1660	649 (39,1)	1011 (60,9)	52,0 [43,0; 57,0]	1944 [1897; 1972]	52 (3,2)
Вологда	1193	546 (45,8)	647 (54,2)	50,0 [42,0; 57,0]	2019 [1990; 2058]	24 (2,0)
Воронеж	1355	459 (33,9)	896 (66,1)	55,0 [49,0; 60,0]	1603 [1583; 1622]	18 (1,3)
Все	13242	4852 (36,6)	8390 (63,4)	52,0 [44,0; 58,0]	2370 [1948; 2492]	345 (2,7)

Примечание: ОС — смерть от всех причин.

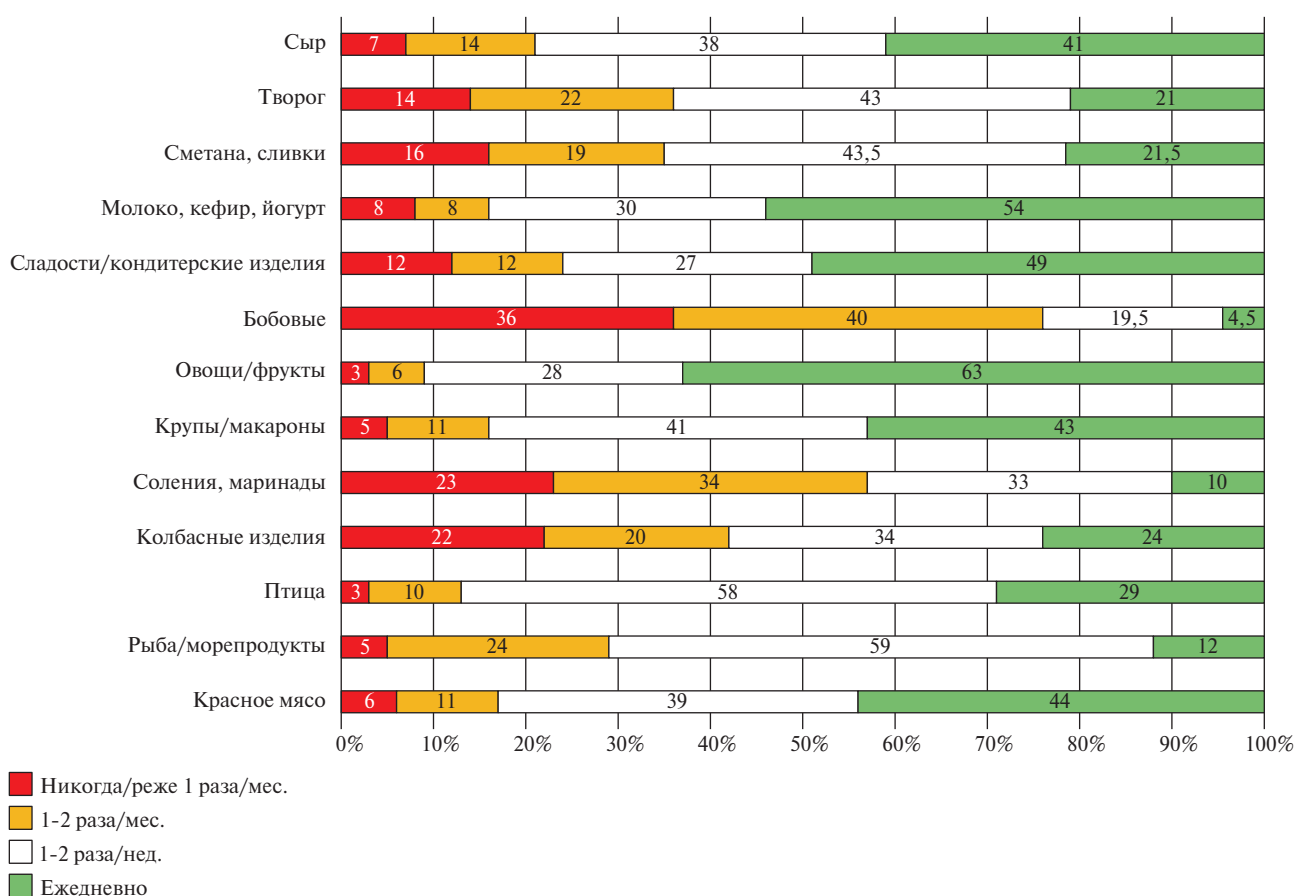


Рис. 1 Характер питания участников когорты наблюдения.

рой питания в общей популяции [4]. Как и в общей популяции, среди участников когорты в ежедневном рационе были популярны молочные продукты, овощи/фрукты и сладости при невысокой доле круп (43%) и рыбопродуктов (12%), но при высоком потреблении животных продуктов, включая красное мясо (44%), в т.ч. глубокой переработки в виде колбасных изделий и мясных деликатесов (24%) и птицы (29%).

Характер питания и ОВ в популяции

Кривые Каплана-Мейера, отражающие ОВ в общей популяции с учетом частоты потребления продуктов, представлены на рисунках 2 и 3. Согласно данным однофакторного анализа ежедневное потребление жидких форм молочных продуктов ассоциировано со снижением наступления фатальных исходов. Примечательно, что в анализе ежедневного и других частот потребления кривые расходятся не

Таблица 2

Клиническая характеристика когорты проспективного наблюдения

	Все, n=14161		Мужчины, n=5235		Женщины, n=8926	
	n	%	n	%	n	%
Возраст 50+	8487	59,9	2849	54,4	5638	63,2
Курение	2946	20,8	1907	36,4	1039	11,6
ВА	451	3,2	303	5,8	148	1,7
АЗФР ССЗ						
АГ	8201	57,9	3100	59,2	5101	57,2
Ож	5384	38,2	1692	32,5	3692	41,6
АО	6181	43,8	1560	29,9	4621	52
ГХС	9618	69	3380	65,5	6238	71,1
Гипер-ХС ЛНП	10059	72,2	3663	71	6396	72,9
Гипо-ХС ЛВП	2977	21,4	2408	46,7	569	6,5
ГТГ	4009	28,8	1713	33,2	2296	26,2
ГУ	2872	20,6	1494	29	1378	15,7
ГГ	2257	16,2	968	18,8	1289	14,7
Заболевания						
СД	841	5,9	258	4,9	583	6,5
ИМ в анамнезе	409	2,9	273	5,2	136	1,5
МИ в анамнезе	390	2,8	149	2,8	241	2,7
Онкологические заболевания	574	4,1	95	1,8	479	5,4
Контроль АГ						
Прием АГП	5176	36,6	1626	31,1	3550	39,8
Целевое АД у лиц с АГП	1890	36,5	528	32,5	1362	38,4
Средние значения М±SD						
Возраст	51,08±8,27		50,12±8,40		51,64±8,14	
САД, мм рт.ст.	137,06±20,5		139,12±19,50		135,85±21,04	
ДАД, мм рт.ст.	84,16±11,49		86,30±11,65		82,90±11,20	
ИМТ	28,99±5,76		28,38±4,93		29,35±6,17	
ОТ, см	91,42±14,34		95,43±13,03		89,07±14,55	
Общий ХС, ммоль/л	5,62±1,18		5,51±1,16		5,69±1,18	
ХС ЛНП, ммоль/л	3,61±1,01		3,56±0,99		3,63±1,02	
ХС ЛВП, ммоль/л	1,39±0,34		1,27±0,31		1,47±0,34	
Me [95% ДИ]						
ТГ, ммоль/л	1,26 [0,90; 1,81]		1,33 [0,94; 1,97]		1,21 [0,88; 1,72]	
Глюкоза, ммоль/л	5,24 [4,82; 5,75]		5,34 [4,93; 5,87]		5,17 [4,76; 5,66]	

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, АЗФР — алиментарно-зависимые факторы риска, АО — абдоминальное ожирение, ВА — высокое потребление алкоголя, ГГ — гипергликемия, ДИ — доверительный интервал, ГТГ — гипертриглицеридемия, ГУ — гиперурикемия, ГХС — гиперхолестеринемия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, Me — медиана, МИ — мозговой инсульт, Ож — ожирение, ОТ — окружность талии, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин.

сразу, а в более поздний срок наблюдения. В отличие от этих кривых, разница в графиках, характеризующих ОВ и потребление более плотных форм молочных продуктов (творога и сыра), становится заметна практически сразу — на раннем этапе наблюдения. Ежедневное потребление творога и сыра ассоциировано с повышением ОВ в популяции.

С повышением ОВ ассоциировано и ежедневное потребление овощей/фруктов, а также сладостей. Увеличение дожития отмечается и при более редком (1-2 раза/нед.) потреблении солений и маринов, но не при ежедневном, которое ассоцииро-

вано со снижением ОВ. Отмечается это не сразу, т.е. наблюдается некий "накопительный" эффект, после чего начинает проявляться негативное влияние. Отсутствие привычки досаливания пищи и в целом ИзбП соли в рационе ассоциировано с повышением ОВ в популяции. Протективные ПП (ежедневное потребление овощей/фруктов и отсутствие ИзбП соли в рационе), объединенные в Модель 3П, ассоциированы с увеличением ОВ во взрослой популяции. По влиянию частоты потребления других продуктов, Модели Кардио и типов ограничительного питания (полу-вегетарианский, вегетарианский и веганский

Таблица 3

Вклад регулярного потребления основных групп продуктов, пищевых привычек и пищевых моделей в риск ОС

Общая популяция						
Модель 1			Модель 2		Модель 3	
	RR [95% ДИ]	p	RR [95% ДИ]	p	RR [95% ДИ]	p
Мясо	0,84 [0,68-1,03]	0,100	0,8 [0,65-0,99]	0,041	0,83 [0,67-1,03]	0,093
Овощи	0,77 [0,63-0,95]	0,015	0,82 [0,66-1,01]	0,057	0,91 [0,74-1,13]	0,417
Сладости	0,67 [0,54-0,83]	<0,001	0,77 [0,63-0,95]	0,015	0,83 [0,67-1,03]	0,092
Молоко, кефир	0,79 [0,64-0,97]	0,022	0,82 [0,67-1,01]	0,065	0,89 [0,72-1,09]	0,263
Сыр	0,69 [0,55-0,86]	0,001	0,75 [0,6-0,94]	0,012	0,83 [0,66-1,04]	0,103
Досаливание	1,54 [1,26-1,89]	<0,001	1,48 [1,2-1,81]	<0,001	1,34 [1,09-1,65]	0,006
ИзбП соли	1,51 [1,23-1,86]	<0,001	1,45 [1,18-1,78]	<0,001	1,31 [1,06-1,61]	0,012
Модель ЗП	0,67 [0,54-0,84]	0,001	0,71 [0,57-0,9]	0,004	0,81 [0,64-1,02]	0,072
Мужчины						
Овощи	0,81 [0,61-1,06]	0,126	0,73 [0,56-0,96]	0,026	0,86 [0,65-1,14]	0,295
ИзбП соли	1,5 [1,14-1,98]	0,004	1,57 [1,19-2,07]	0,001	1,41 [1,06-1,87]	0,017
Досаливание	1,57 [1,19-2,07]	0,001	1,64 [1,24-2,15]	0,001	1,5 [1,13-1,98]	0,005
Модель ЗП	0,72 [0,52-1]	0,052	0,66 [0,48-0,92]	0,013	0,75 [0,53-1,05]	0,097
Модель Кардио	0,72 [0,41-1,27]	0,254	0,68 [0,39-1,19]	0,176	0,88 [0,49-1,55]	0,648
Женщины						
Мясо	0,62 [0,44-0,87]	0,006	0,68 [0,48-0,96]	0,029	0,7 [0,49-0,99]	0,043
Сладости	0,65 [0,47-0,89]	0,007	0,74 [0,54-1,01]	0,060	0,8 [0,58-1,1]	0,162
Молоко, кефир	0,71 [0,52-0,97]	0,029	0,67 [0,49-0,91]	0,011	0,68 [0,5-0,93]	0,015
Сыр	0,6 [0,43-0,84]	0,003	0,63 [0,45-0,88]	0,006	0,64 [0,46-0,9]	0,011

Примечание: референсная группа — отсутствие потребления данного продукта, Модель 1 — однофакторный анализ с коррекцией на регион, Модель 2 — коррекция на регион, пол, возраст, Модель 3 — коррекция на пол, возраст, регион, курение, тип поселения, достаток, образование, потребление этанола/нед., ДИ — доверительный интервал, ИзбП — избыточное потребление, ЗП — здоровое питание, ОС — смерть от всех причин, RR — relative risk (относительный риск).

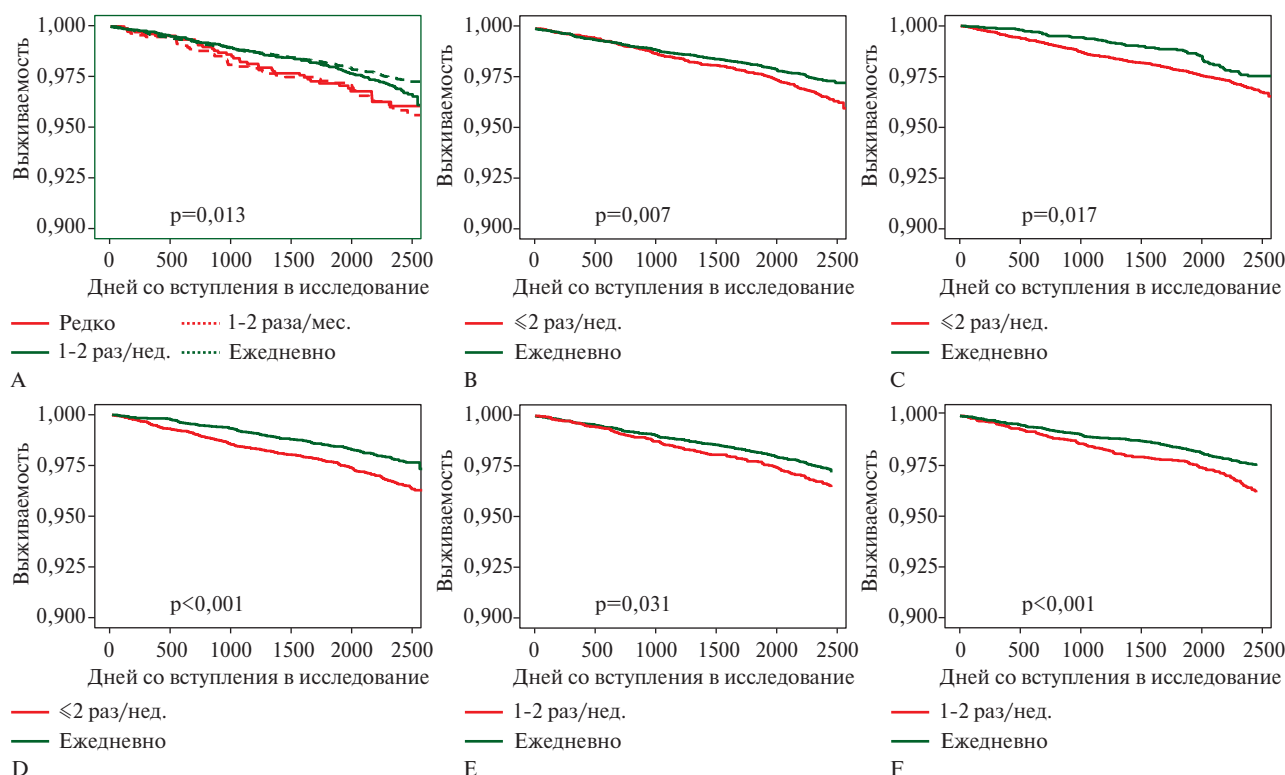


Рис. 2 Общая популяционная выживаемость в зависимости от частоты потребления отдельных групп продуктов: А и В — потребление молока, кефира, йогурта; С — потребление творога; Д — потребление сыра; Е — потребление овощей/фруктов; Ф — потребление сладостей.

Таблица 4

Влияние ежедневного потребления основных групп продуктов на риск ОС во взрослой популяции

	ОС					
	Модель 1		Модель 2		Модель 3	
	RR [95% ДИ]	p	RR [95% ДИ]	p	RR [95% ДИ]	p
Общая популяция						
Соленья	1,57 [1,09-2,25]	0,015	1,48 [1,03-2,13]	0,034	1,48 [1,02-2,14]	0,039
Сладости	0,68 [0,53-0,86]	0,002	0,75 [0,58-0,95]	0,018	0,79 [0,62-1,01]	0,056
Мужчины						
Соленья	1,7 [1,09-2,66]	0,020	1,67 [1,07-2,61]	0,024	1,6 [1,01-2,54]	0,045
Женщины						
Сыр	0,68 [0,47-0,98]	0,036	0,68 [0,47-0,99]	0,043	0,68 [0,47-0,99]	0,043

Примечание: референсная группа — потребление "1-2 раза/нед., Модель 1 — однофакторный анализ с коррекцией на регион, Модель 2 — коррекция на регион, пол, возраст, Модель 3 — коррекция на пол, возраст, регион, курение, тип поселения, достаток, образование, потребление этанола/нед., ДИ — доверительный интервал, ОС — смерть от всех причин, RR — relative risk (относительный риск).

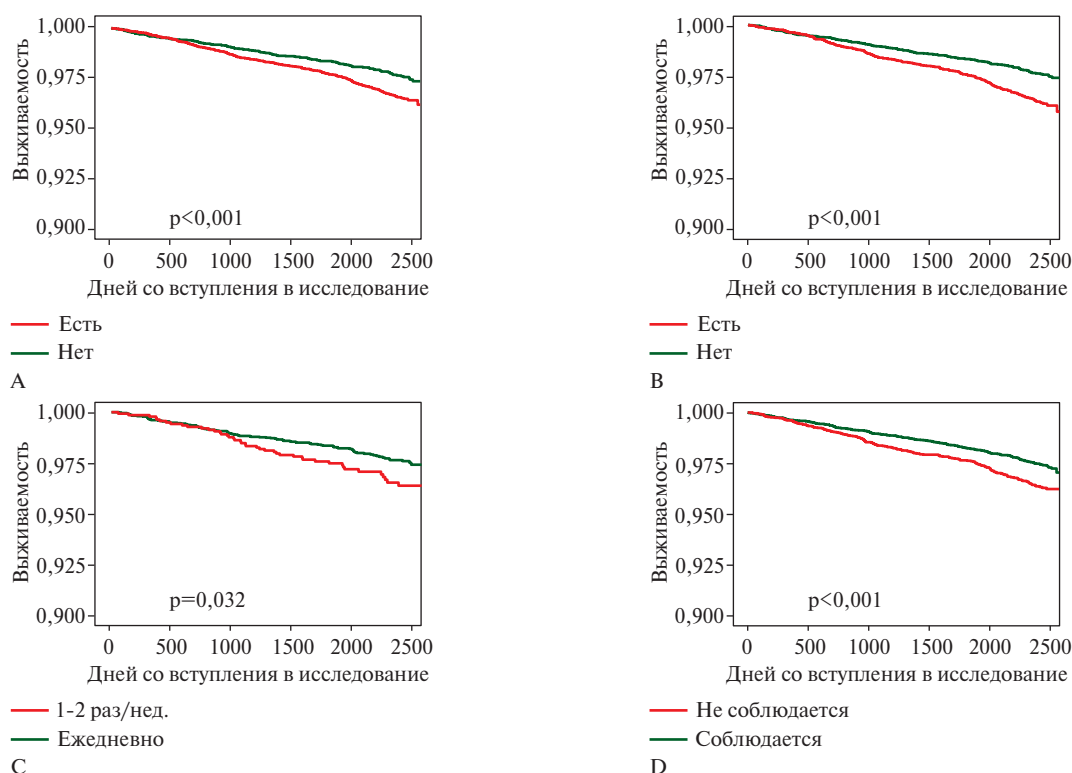


Рис. 3 Общая популяционная выживаемость в зависимости от частоты потребления солений, привычки досаливания пищи и наличия ИзбП соли и модели ЗП в рационе: А — наличие в рационе ИзбП; В — наличие привычки досаливания готовой пищи; С — потребление солений; D — приверженность к модели ЗП.

Примечание: ЗП — здоровое питание, ИзбП — избыточное потребление.

типы) на ОВ взрослой популяции за период наблюдения значимых результатов не получено.

Характер питания и ОВ у мужчин

Кривые, характеризующие ОВ в мужской популяции в зависимости от частоты потребления рацион-формирующих продуктов, представлены на рисунке 4. Ежедневное присутствие фруктов/овощей у мужчин ассоциировано с увеличением ОВ, тогда как их более редкое потребление — значительно снижает дожитие. В анализе всех частот потребления, ежедневное присутствие сыра в рационе, как и его по-

требление "1-2 раза в неделю" значительно повышает ОВ. При ежедневном потреблении солений наблюдается значимое снижение ОВ у мужчин, тогда как более редкое их потребление ассоциировано с улучшением дожития. Как и в общей популяции, наличие в рационе мужчин ИзбП соли и привычки досаливания ассоциировано со снижением ОВ, тогда как наличие Модели ЗП в рационе — наоборот, с увеличением дожития. По влиянию других ПП, пищевых моделей и ограничительных типов питания на ОВ в мужской популяции, значимых результатов не отмечено.

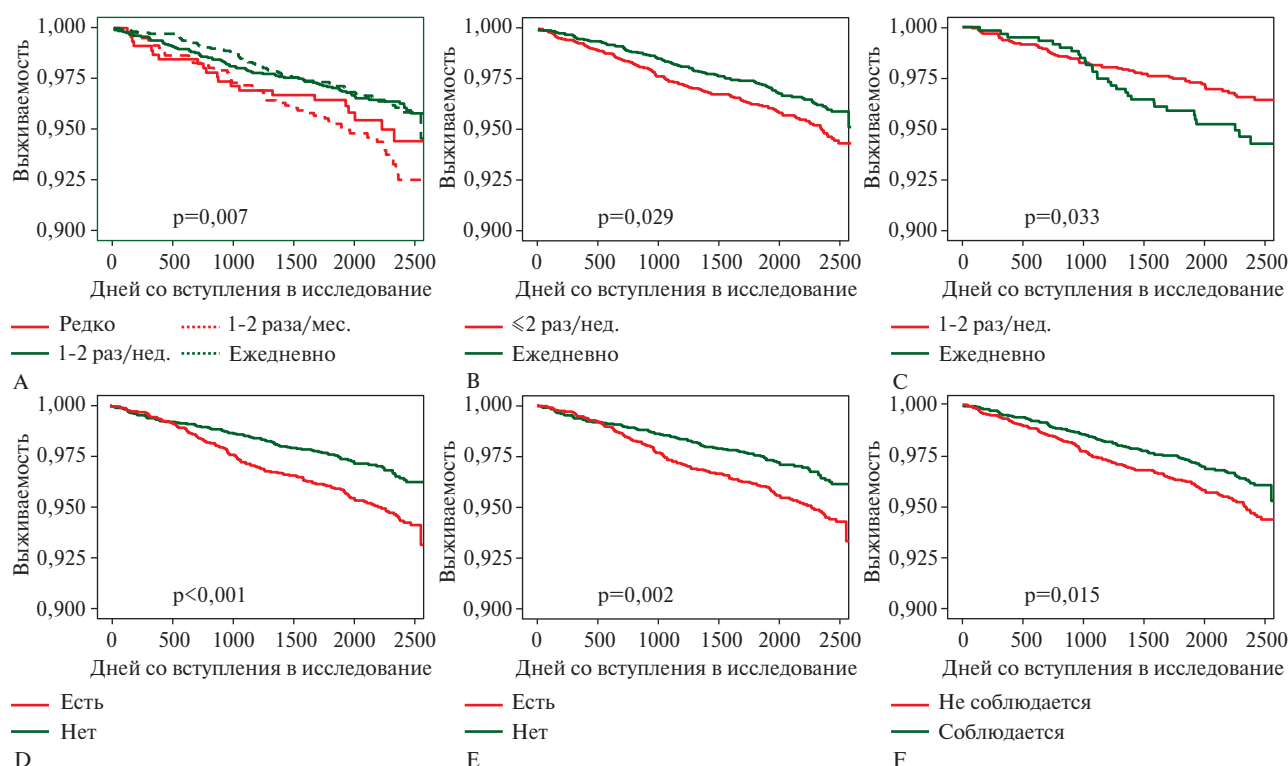


Рис. 4 ОВ мужчин в зависимости частоты потребления отдельных продуктов, привычки досаливания пищи и наличия в рационе ИзбП соли и модели ЗП: А — потребление сыра; В — потребление овощей/фруктов; С — потребление солений; D — наличие в рационе ИзбП соли; E — наличие привычки досаливания готовой пищи; F — приверженность к модели ЗП.

Примечание: ЗП — здоровое питание, ИзбП — избыточное потребление, ОВ — общая выживаемость.

Характер питания и ОВ у женщин

Кривые ОВ среди женщин с учетом частоты потребления основных групп продуктов представлены на рисунке 5. При ежедневном потреблении красного мяса у женщин наблюдается значимое увеличение ОВ, аналогичные результаты отмечаются и при ежедневном включении в рацион жидких форм молочной продукции (молока, кефира, йогурта и т.п.). Также наблюдается повышение ОВ у женщин при ежедневном потреблении сыра и сладостей. В отношении влияния на ОВ в женской популяции других ПП, пищевых моделей и ограничительных типов питания значимых результатов не получено.

Вклад частоты потребления основных групп пищевых продуктов в ОС

Результаты анализа влияния регулярного потребления основных групп продуктов на ОС представлены в таблице 3. В общей популяции повышение риска ОС отмечается при ИзбП соли в рационе и при досаливании готовой пищи на 31 и 34%, соответственно. После коррекции на социально-демографические характеристики и поведенческие факторы риска, связь остается значимой. Протективное влияние регулярного потребления отдельных продуктов (красного мяса, овощей/фруктов, сладостей и сыра) наблюдается в анализе, но утрачивает значимость после коррекции на социально-демографические показатели и наличие АЗФР.

В мужской популяции ИзбП соли и досаливание пищи значительно увеличивает риск ОС на 41 и 50%, соответственно. Протективное влияние вносит потребление овощей/фруктов, а также наличие Моделей ЗП и Кардио в рационе, однако значимость утрачивается при последующей коррекции на АЗФР. В женской популяции снижение ОС наблюдается при регулярном потреблении красного мяса, жидких форм молочной продукции и сыра на 30, 32 и 36%, соответственно.

Вклад ежедневного потребления основных групп продуктов в ОС взрослой популяции представлен в таблице 4. Снижение риска ОС в общей популяции отмечается при ежедневном потреблении сладостей на 21%, у женщин — при ежедневном потреблении сыра на 32%. Устойчивое повышение риска ОС у мужчин и в общей популяции отмечается при ежедневном потреблении солений на 60 и 48%, соответственно. Вклад ограничительных типов питания в риск ОС был незначим, ни в общей популяции, ни среди мужчин, ни среди женщин по отдельности, что, вероятнее всего, связано с малым числом смертей среди лиц, соблюдающих ограничения в потреблении животных продуктов.

Обсуждение

Результаты проведенного анализа представили данные о вкладе современного характера питания в ОВ и риск ОС во взрослой популяции России.

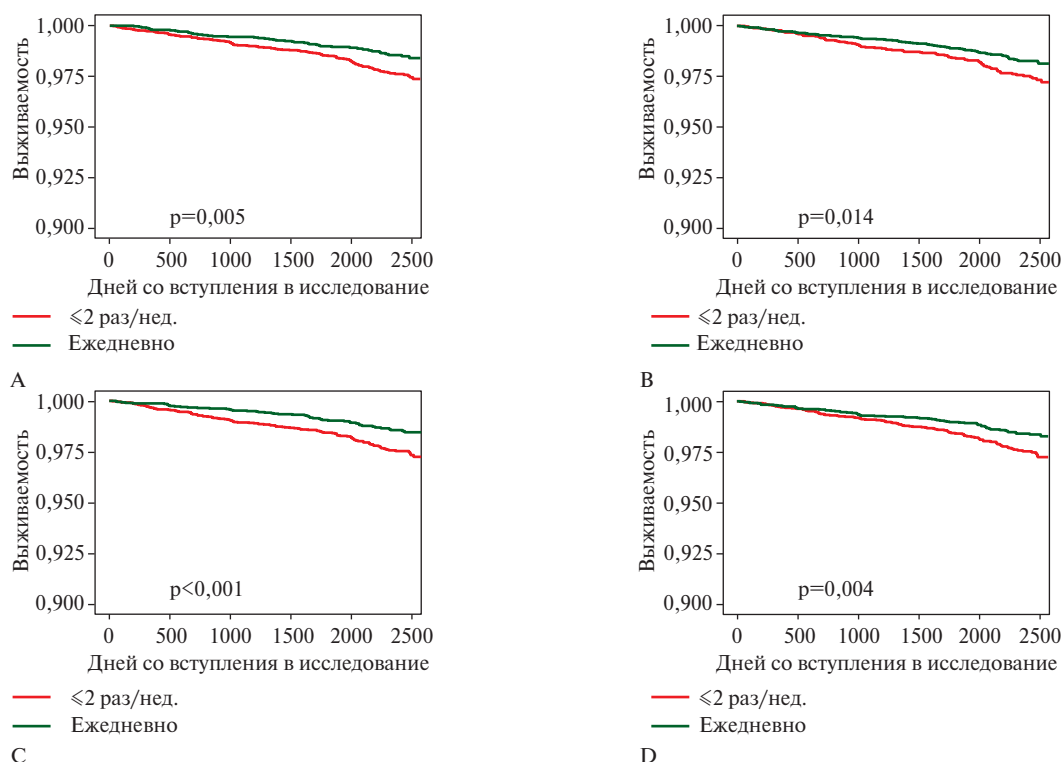


Рис. 5 ОВ женщин в зависимости частоты потребления отдельных продуктов: А — потребление красного мяса; В — потребление молока, кефира, йогурта; С — потребление сыра; D — потребление сладостей.

Примечание: ОВ — общая выживаемость.

Это первые результаты, полученные в рамках проспективной части исследования ЭССЕ-РФ с оценкой вклада ПП в прогноз.

В анализах выживаемости и смертности протективный вклад выявляется при потреблении сырьевых продуктов, как растительных (овощи/фрукты), так и животных (красное мясо, молочные продукты), а негативный — при потреблении продуктов с высоким содержанием соли, сгруппированных в Модель ИзбП соли.

Результаты настоящего анализа показали, что приоритетный вклад в повышение риска ОС на современном этапе вносит добавленный в пищу компонент — пищевая соль и ее источники — продукты (соленья, продукты глубокой переработки), а также прямое добавление соли к готовой пище — досаливание. Приоритетный вклад ИзбП соли в прогноз обусловлен ее высоким содержанием в современном рационе питания и связан с высоким ежедневным потреблением ультра- и глубоко переработанных продуктов, особенно солений, что оказалось значимым в увеличении риска ОС в общей популяции и у мужчин. Эти результаты полностью согласуются с данными других исследований, уже неоднократно демонстрирующих главенствующее действие соли/натрия в риске ОС¹ [1]. ИзбП соли встречается у каждого второго россиянина — 49,3% [5]. Модель ИзбП соли включает привычку досаливания — компонент, который не оценивался ра-

нее в исследовании Росстата³, учитывая это, можно охарактеризовать вероятный уровень потребления соли в рамках Модели ИзбП соли как сверхвысокий, т.е. превосходящий 11 г/сут.

Следует отметить, что в анализе риска ОС значимыми оказались ПП, а точнее — нарушения в характере питания, которые имеют широкую распространенность в российской популяции. Так, наряду с ИзбП соли, в анализе присутствуют: недостаточное потребление овощей/фруктов (40,3%), отмечаемое, как и ИзбП соли, чаще среди мужчин, и ИзбП сахара (43,3%), выявляемое чаще у россиянок [4]. Также примечательно, что в анализе ОВ и ОС в качестве протективных ПП отмечены: регулярное потребление красного мяса и сыра, у мужчин дополнительно еще и ежедневное потребление овощей/фруктов, а у женщин — жидких форм молочной продукции. Следует подчеркнуть, что все вышеперечисленные продукты являются сырьевыми или продуктами с минимальной степенью обработки и обладают высокой пищевой плотностью и ценностью.

Протективное действие ежедневного потребления овощей и фруктов было отмечено в общей по-

³ Официальный сайт Федеральной службы государственной статистики. Итоги "Выборочного наблюдения рациона питания населения 2013 года" https://rosstat.gov.ru/free_doc/new_site/food1/survey0/index.html. (10 июня 2024).

пуляции и у мужчин, но у женщин продемонстрировано не было, что, вероятнее всего, объяснимо высоким присутствием данной группы продуктов в рационе женщин. Эти результаты согласуются с данными аналогичных российских и международных исследований [6, 7]. Положительное влияние ежедневного потребления овощей/фруктов на ОВ и ОС неоднократно подтверждалось в российских исследованиях [8, 9]. Именно поэтому данная ПП включена в расчет сердечно-сосудистого риска и ожидаемой продолжительности жизни (программа Орискон), а также в расчет индекса ЗОЖ (здорового образа жизни) для российского населения [8, 9]. Однако выраженность вклада овощей/фруктов в данном исследовании слабее, чем в предыдущих анализах⁴, что, вероятно, связано с увеличением потребления данных продуктов в популяции. Ежедневное потребление овощей/фруктов в 2010г, по данным исследования "Здоровье в переходный период", составляло 42,3% в популяции [10], а по данным исследования ЭССЕ-РФ аналогичный показатель был равен уже 59,7% [4]. Растущие тренды ежедневного потребления фруктов/овощей отмечены во многих российских исследованиях⁵ [11, 12].

Примечательно, что в протективном аспекте часто выявляются калорийные сырьевые продукты (красное мясо, сыр, творог), но обладающие высокой пищевой плотностью, что, вероятно, и оказалось основным фактором благоприятного вклада. В большинстве случаев положительное влияние этих продуктов выявлялось только лишь по присутствию их в рационе. Подобные результаты не являются узко специфичными для российской популяции, многие международные исследования, в т.ч. и трансконтинентальное исследование PURE (Prospective URban Epidemiological study), демонстрируют отсутствие негативного влияния потребления красного мяса на ОС, но только в отношении сырьевых продуктов, как и в настоящей работе [13, 14]. Такую ситуацию большинство исследователей связывают с имеющимся в современном рационе ограничением пищевого разнообразия, когда животные продукты становятся приоритетными источниками коррекции нутриентного и микронутриентного дисбаланса, включая витаминные и микроэлементные дефициты. Особенно это актуально для женского здоровья и поддержания обеспе-

ченности железом, кальцием, витамином А, йодом и др.⁶

Примечательно, что в исследованиях, где возраст участников охватывал более широкий диапазон (18-85 лет), т.е. в анализ были включены лица более старшего возраста, отмечено негативное действие красного мяса [14, 15]. Это существенное отличие от настоящего анализа, в котором возраст участников на момент формирования когорты составлял 35-64 года.

В настоящей работе потребление сладостей отмечено в протективном аспекте, что неожиданно. Однако подобные результаты уже и ранее были отмечены российскими исследователями, в частности при изучении популяции г. Новосибирска потребление сладостей также не оказывало негативного влияния на прогноз [16]. Вероятнее всего, это связано с тем, что рост потребления сахара и продуктов с его высоким содержанием начались в российской популяции с 2015г, т.е. уже после проведения настоящего исследования, что подтверждается динамикой структуры потребления (данные домохозяйств) [11, 17]. Также одна из возможных причин такого результата заключается в том, что лица, имеющие АЗФР и СД, снижают потребление сладостей. Это подчеркивают многие российские исследователи, не обнаружив связи потребления сахара с избыточной массой тела и ожирением [18-21]. Еще одним существенным моментом является то, что заболевания, обусловленные высоким потреблением добавленного сахара, имеют меньшую распространенность в российской популяции (в 5-10 раз), в отличие от "соль-зависимых" заболеваний, к примеру — артериальной гипертонии. Негативный вклад ИзбП сахара мог быть отмечен у участников более старшего возраста, среди которых частота СД более высокая, однако когорта наблюдения в настоящем исследовании была значимо моложе. В дополнение стоит добавить, что в данной работе не проводилась количественная оценка потребления (за исключением сахара в сырьевом виде). Вопросная позиция потребления сладостей, в т.ч. и кондитерских изделий, включала опрос потребления всего обширного ассортимента сладостей от продуктов чисто углеводного состава (варенье, мед, джем) до высококалорийных изделий жирно-углеводного состава (торт, пирожное и т.д.). По этой причине в текущей работе более детальный анализ выполнить не представилось возможным. Это одно из ограничений использования частотного метода оценки характера питания [20].

В целом, результаты настоящей работы полностью согласуются с данными других российских исследований, которые также демонстрируют

⁴ Dying too young: addressing premature mortality and ill health due to non-communicable diseases and injuries in the Russian Federation (Vol. 2): Main report (Russian) Washington, D.C.: World Bank Group. <http://documents.worldbank.org/curated/en/201881468296681271/Main-report> (10 июня 2024).

⁵ Симонова Г.И., Никитин Ю.П., Брагина О.М. и др. Фактическое питание и здоровье населения Сибири: результаты двадцатилетних эпидемиологических исследований. Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2006; 26(4):22-30.

⁶ FAO. 2021. Minimum dietary diversity for women. Rome. <https://openknowledge.fao.org/handle/20.500.14283/cb3434en> (10 июня 2024).

дифференцированный вклад факторов питания в жизненный прогноз. Так, в Пермском исследовании ведущими ПП, увеличивающими риск колоректального рака, были отмечены: высокое потребление соли — 1,97 [1,27–3,04] ($p=0,001$), острой пищи — 2,82 [1,59–5,13] ($p<0,001$) и жареных блюд в рационе — 2,45 [1,58–3,80] ($p<0,001$), высокое потребление дрожжевых хлебобулочных пшеничных изделий — 1,72 [1,72–2,60] ($p=0,005$) и низкое потребление молочных продуктов — 3,94 [2,60–5,97] ($p<0,001$), тогда как низкое потребление овощей и фруктов, как и потребление добавленного сахара были незначимыми [22].

Ограничения исследования. Возраст когорты наблюдения ограничен диапазоном 25–64 года, в текущий анализ были включены участники 35–64 лет и отсутствие лиц более молодого и старшего возрастов, следует рассматривать как ограничение исследования.

Анализ прогностической значимости характера питания оценивался по результатам проспективного наблюдения продолжительностью в 6 лет и в случае более длительного наблюдения могут быть получены результаты, существенно отличающиеся от настоящих.

При изучении характера питания в исследовании ЭССЕ-РФ, как уже ранее обсуждалось, использовался частотный метод оценки характера питания, что было продиктовано практической необходимостью сокращения времени на опрос участника при выполнении большого объема обследования, однако такой подход не позволил по-

лучить количественные характеристики потребления, тогда как, пищевая соль и добавленный сахар имеют критически значимые уровни для здоровья человека, выражаемые в количественном показателе — до 5,0 г/день и до 5–10% от суточной калорийности, соответственно.

Заключение

Наличие в рационе ИзбП соли, досаливание готовой пищи и ежедневное потребление солений увеличивают риск ОС в популяции и среди мужчин, что актуализирует внимание к данной проблеме и одновременно обосновывает приоритетность коррекции ИзбП соли и ее составляющих на популяционном и индивидуальном уровнях.

Отмечена важность адекватного присутствия животных продуктов в рационе для профилактики формирования дефицитных состояний при современном характере питания россиян.

В целом, по результатам настоящего анализа были выделены приоритетные факторы питания, оказывающие значимое влияние на риск ОС во взрослой популяции, что позволяет своевременно и обоснованно актуализировать подходы к профилактике ХНИЗ, в т.ч. в части построения эффективного межсекторального сотрудничества для формирования среды без ИзбП соли в российском обществе.

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

Литература/References

1. GBD 2017 Diet Collaborators. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2019;393(10184):1958–72. doi:10.1016/S0140-6736(19)30041-8.
2. He Y, Li Y, Yang X, et al. The dietary transition and its association with cardiometabolic mortality among Chinese adults, 1982–2012: a cross-sectional population-based study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(7):540–8. doi:10.1016/S2213-8587(19)30152-4.
3. Boytsov SA, Chazov EI, Shlyakhto EV, et al. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2013;16(6):25–34. (In Russ.) Бойцов С.А., Чазов Е.И., Шляхто Е.В. и др. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. Профилактическая медицина. 2013;16(6):25–34.
4. Karamnova NS, Shalnova SA, Deev AD, et al. Nutrition characteristics of adult inhabitants by ESSE-RF study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(4):61–6. (In Russ.) Карамнова Н.С., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Характер питания взрослого населения по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(4):61–6. doi:10.15829/1728-8800-2018-4-61-66.
5. Karamnova NS, Maksimov SA, Kapustina AV, et al. High salt intake in the Russian population: prevalence, regional aspects, associations with sociodemographic characteristics, risk factors and diseases. Results of epidemiological studies ESSE-RF and EGIDA-Moscow. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(12):3827. (In Russ.) Карамнова Н.С., Максимов С.А., Капустина А.В. и др. Избыточное потребление соли в российской популяции: распространенность, ассоциации с социально-демографическими показателями, факторами риска и заболеваниями, региональные аспекты. Результаты эпидемиологических исследований ЭССЕ-РФ и ЭГИДА-Москва. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(12):3827 doi:10.15829/1728-8800-2023-3827.
6. Leenders M, Sluijs I, Ros MM, et al. Fruit and vegetable consumption and mortality: European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol*. 2013;178(4):590–602. doi:10.1093/aje/kwt006.
7. Wang DD, Li Y, Bhupathiraju SN, et al. Fruit and Vegetable Intake and Mortality: Results From 2 Prospective Cohort Studies of US Men and Women and a Meta-Analysis of 26 Cohort Studies. *Circulation*. 2021;143(17):1642–54. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048996.
8. Shalnova SA, Maksimov SA, Balanova YuA, et al. Adherence to a healthy lifestyle of the Russian population depending on the socio-demographics. *Cardiovascular Therapy and*

- Prevention. 2020;19(2):2452. (In Russ.) Шальнова С.А., Максимов С.А., Баланова Ю.А., и др. Приверженность к здоровому образу жизни в российской популяции в зависимости от социально-демографических характеристик населения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(2):2452. doi:10.15829/1728-8800-2020-2452.
9. Shalnova SA, Kalinina AM, Deev AD, et al. Russian expert system ORISKON — assessment of the major non-communicable disease risk. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2013;12(4):51-5. (In Russ.) Шальнова С.А., Калинина А.М., Деев А.Д. и др. Российская экспертная система ОРИСКОН — Оценка РИСКА Основных Неинфекционных заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013;12(4):51-5. doi:10.15829/1728-8800-2013-4-51-55.
10. Goryakin Y, Rocco L, Suhrcke M, et al. Fruit and vegetable consumption in the former Soviet Union: the role of individual- and community-level factors. Public Health Nutr. 2015;18(15):2825-35. doi:10.1017/S1368980015000105.
11. Baturin AK, Martinchik AN, Kambarov AO. The transit of Russian nation nutrition at the turn of the 20th and 21st centuries. Voprosy Pitania. 2020;89(4):60-70. (In Russ.) Батуринов А.К., Мартинчик А.Н., Камбаров А.О. Структура питания населения России на рубеже XX и XXI столетий. Вопросы питания. 2020;89(4):60-70. doi:10.24411/0042-8833-2020-10042.
12. Larionova TK, Bakirov AB, Daukaev RA. Nutritional assessment of adult population of the Republic of Bashkortostan. Voprosy pitan. 2018;87(5):37-42. (In Russ.) Ларионова Т.К., Бакиров А.Б., Даукаев Р.А. Оценка питания взрослого населения Республики Башкортостан. Вопросы питания. 2018;87(5):37-42. doi:10.24411/0042-8833-2018-10051.
13. Iqbal R, Dehghan M, Mente A, et al. Associations of unprocessed and processed meat intake with mortality and cardiovascular disease in 21 countries [Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) Study]: a prospective cohort study. Am J Clin Nutr. 2021;114(3):1049-58. doi:10.1093/ajcn/nqaa448.
14. Laural K, Jamy D, Regan L, et al. Evaluation of Dietary Patterns and All-Cause Mortality A Systematic Review. JAMA Netw Open. 2021;4(8):e2122277. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.22277.
15. Schwingshackl L, Schwedhelm C, Hoffmann G, et al. Food groups and risk of all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Am J Clin Nutr. 2017;105(6):1462-73. doi:10.3945/ajcn.117.153148.
16. Bobak M, Malyutina S, Horvat P, et al. Alcohol, drinking pattern and all-cause, cardiovascular and alcohol-related mortality in Eastern Europe. Eur J Epidemiol. 2016;31:21-30. doi:10.1007/s10654-015-0092-8.
17. Tarmaeva IYu, Efimova NV, Khankhareev SS, et al. Features of actual nutrition of the adult population in Republic of Buryatia in modern conditions. Voprosy Pitania. 2018;87(3):30-5. (In Russ.) Тармаева И.Ю., Ефимова Н.В., Ханхареєв С.С., и др. Особенности фактического питания взрослого населения Республики Бурятия в современных условиях. Вопросы питания. 2018;87(3):30-5. doi:10.24411/0042-8833-2018-10028.
18. Martinchik AN, Keshabyants EE, Peskova EV, et al. Dairy products and obesity: pro and contra, Russian experience. Voprosy Pitania. 2018;87(4):39-47. (In Russ.) Мартинчик А.Н., Кешабянц Э.Э., Пескова Е.В. и др. Молочные продукты и ожирение: pro и contra, российский опыт. Вопросы питания. 2018;87(4):39-47. doi:10.24411/0042-8833-2018-10040.
19. Solntseva TN, Khanferyan RA, Radzhabkadiyev RM, et al. Sources of added sugar and their possible significance in the formation of obesity and overweight. Voprosy Pitania. 2018;87(4):56-61. (In Russ.) Солнцева Т.Н., Ханферьян Р.А., Раджабканиев Р.М. и др. Источники добавленного сахара и их возможное значение в формировании ожирения и избыточной массы тела. Вопросы питания. 2018;87(4):56-61. doi:10.24411/0042-8833-2018-10042.
20. Karamnova NS, Izmailova OV, Shvabskaia OB. Nutrition research methods: usage cases, possibilities, and limitations. Russian Journal of Preventive Medicine. 2021;24(8):109-16. (In Russ.) Карамнова Н.С., Измаилова О.В., Швабская О.Б. Методы изучения питания: варианты использования, возможности и ограничения. Профилактическая медицина. 2021;24(8):109-16. doi:10.17116/profmed202124081109.
21. Karamnova NS, Shalnova SA, Rytova A.I., et al. Associations of dietary patterns and abdominal obesity in the adult population. Results of the Russian epidemiological ESSE-RF study. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(5):4363. (In Russ.) Карамнова Н.С., Шальнова С.А., Рытова А.И. и др. Ассоциации характера питания и абдоминального ожирения во взрослой популяции. Результаты российского эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. Российский кардиологический журнал. 2021;26(5):4363. doi:10.15829/1560-4071-2021-4363.
22. Feldblum IV, Alyeva MKh, Markovich NI. Epidemiological study of the association of nutrition with the likelihood of developing colorectal cancer in the Perm region. Voprosy Pitania. 2016;85(5):60-7. (In Russ.) Фельдблюм И.В., Альева М.Х., Маркович Н.И. Эпидемиологическое исследование ассоциации питания с вероятностью развития колоректального рака в Пермском крае. Вопросы питания. 2016;85(5):60-7.

Обратное ремоделирование миокарда по данным магнитно-резонансной томографии сердца на фоне применения дапаглифлозина у пациентов с сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий

Сайпудинова К. М.¹, Ускач Т. М.^{1,2}, Шария М. А.^{1,3}, Устюжанин Д. В.¹, Терещенко С. Н.¹

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

²ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава России.

Москва; ³ФГАУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва, Россия

Цель. Определить влияние дапаглифлозина на параметры ремоделирования сердца и массы миокарда левого желудочка по результатам магнитно-резонансной томографии сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и фибрилляцией предсердий (ФП).

Материал и методы. В исследование включены 60 пациентов с ХСН и ФП, находившихся, как минимум, 3 мес. на 3-компонентной медикаментозной терапии сердечной недостаточности, которые были разделены на две группы. Пациентам первой группы (1) был назначен дапаглифлозин, пациенты второй группы (2) составили группу сравнения. В процессе исследования анализировались такие параметры ремоделирования сердца и масса миокарда ЛЖ, измеренные при помощи магнитно-резонансной томографии сердца исходно и через 6 мес.

Результаты. На фоне терапии дапаглифлозином наблюдались статистически значимый прирост ФВ ЛЖ от 29±6 (27-31) до 37±9 (33-40)% $p<0,001$, и уменьшение объемных и линейных размеров ЛЖ и левого предсердия: конечно-диастолический размер от 70 (64-73) до 63 (60-70) мм ($p<0,001$), конечно-систолический размер от 55±7 (52-58) до 50±7 (47-52) мм ($p<0,003$), конечно-диастолический объем от 239±50 (220-258) до 207±43 мл/м² (191-223) ($p<0,001$), конечно-систолический объем от 170±40 (155-185) до 140±33 мл/м² ($p<0,001$), левое предсердие от 48±5 (46-49) до 44±6 (42-46) мм ($p<0,001$), а также снижение массы миокарда ЛЖ от 156,5 (130-180) до 109 (98-145) г ($p=0,001$).

Заключение. У пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ и ФП терапия дапаглифлозином способствует процессам обратного ремоделирования миокарда и повышению сократительной способности сердца.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, магнитно-резонансная томография сердца, масса миокарда левого желудочка, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 24/06-2024

Рецензия получена 27/06-2024

Принята к публикации 05/08-2024



Для цитирования: Сайпудинова К. М., Ускач Т. М., Шария М. А., Устюжанин Д. В., Терещенко С. Н. Обратное ремоделирование миокарда по данным магнитно-резонансной томографии сердца на фоне применения дапаглифлозина у пациентов с сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(9):4090. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4090. EDN XMDSYQ

Reverse myocardial remodeling according to cardiac magnetic resonance imaging in patients with heart failure and atrial fibrillation receiving dapagliflozin

Saipudinova K. M.¹, Uskach T. M.^{1,2}, Sharia M. A.^{1,3}, Ustyuzhanin D. V.¹, Tereshchenko S. N.¹

¹Chazov National Medical Research Center of Cardiology. Moscow; ²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Moscow;

³Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

Aim. To determine the effect of dapagliflozin on cardiac remodeling parameters and left ventricular mass according to cardiac magnetic resonance imaging in patients with heart failure (HF) with reduced ejection fraction (EF) and atrial fibrillation (AF).

Material and methods. The study included 60 patients with HF and AF receiving triple therapy for heart failure for at least 3 months, which were divided into two groups. Patients in the first group (1) were prescribed dapagliflozin, while patients in the second group (2)

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: saiputdinova93@mail.ru

[Сайпудинова К. М.* — аспирант отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0002-3757-1160, Ускач Т. М. — д.м.н., профессор, в.н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, профессор кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0003-4318-0315, Шария М. А. — д.м.н., в.н.с. отдела томографии, профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, ORCID: 0000-0002-0370-5204, Устюжанин Д. В. — к.м.н., с.н.с. отдела томографии, ORCID: нет, Терещенко С. Н. — д.м.н., профессор, г.н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0001-9234-6129].

formed the comparison group. The study analyzed the following cardiac remodeling parameters and left ventricular (LV) mass measured using cardiac magnetic resonance imaging at baseline and after 6 months.

Results. Dapagliflozin led to a significant increase in LVEF from 29 ± 6 (27-31) to 37 ± 9 (33-40)% ($p < 0,001$), and a decrease in the volumetric and linear dimensions of the LV and left atrium as follows: end-diastolic dimension from 70 (64-73) to 63 (60-70) mm ($p < 0,001$), end-systolic dimension from 55 ± 7 (52-58) to 50 ± 7 (47-52) mm ($p < 0,003$), end-diastolic volume from 239 ± 50 (220-258) to 207 ± 43 ml/m² (191-223) ($p < 0,001$), end-systolic volume from 170 ± 40 (155-185) to 140 ± 33 ml/m² ($p < 0,001$), left atrium from 48 ± 5 (46-49) to 44 ± 6 (42-46) mm ($p < 0,001$), and a decrease in LV mass from 156,5 (130-180) to 109 (98-145) g ($p = 0,001$).

Conclusion. In patients with HF with reduced LVEF and AF, dapagliflozin therapy promotes reverse myocardial remodeling processes and increases cardiac contractility.

Keywords: heart failure, atrial fibrillation, cardiac magnetic resonance imaging, left ventricular mass, sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors.

Relationships and Activities: none.

Saipudinova K. M.* ORCID: 0000-0002-3757-1160, Uskach T. M. ORCID: 0000-0003-4318-0315, Sharia M. A. ORCID: 0000-0002-0370-5204, Ustyuzhanin D. V. ORCID: none, Tereshchenko S. N. ORCID: 0000-0001-9234-6129.

*Corresponding author: saiputdinova93@mail.ru

Received: 24/06-2024

Revision Received: 27/06-2024

Accepted: 05/08-2024

For citation: Saipudinova K. M., Uskach T. M., Sharia M. A., Ustyuzhanin D. V., Tereshchenko S. N. Reverse myocardial remodeling according to cardiac magnetic resonance imaging in patients with heart failure and atrial fibrillation receiving dapagliflozin. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(9):4090. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4090. EDN XMDSYQ

АГ — артериальная гипертензия, АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы, БА — блокаторы рецепторов ангиотензина, ДИ — доверительный интервал, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, Ме — медиана, МРТ — магнитно-резонансная томография сердца, СД — сахарный диабет, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, NYHA — New York Heart Association (Functional Classification).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Сочетание хронической сердечной недостаточности (ХСН) и фибрилляцией предсердий (ФП) сопровождается значимым ухудшением течения заболевания.
- В настоящее время доказано положительное влияние ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа на прогноз пациентов с ХСН.
- Магнитно-резонансная томография является наиболее точным методом оценки структуры и функции сердца.

Что добавляют результаты исследования?

- В проспективном исследовании получены результаты влияния дапаглифлозина на процессы обратного ремоделирования миокарда у пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка и ФП по данным магнитно-резонансной томографии сердца.

Key messages

What is already known about the subject?

- The combination of heart failure (HF) and atrial fibrillation (AF) is accompanied by a significant deterioration in the disease course.
- The positive effect of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors on the prognosis of patients with HF has now been proven.
- Magnetic resonance imaging is the most accurate method for assessing the cardiac structure and function.

What might this study add?

- The prospective study assessed the dapagliflozin effect on reverse myocardial remodeling in patients with HF with reduced ejection fraction and AF according to cardiac magnetic resonance imaging.

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и фибрилляция предсердий (ФП) являются одними из наиболее распространенных заболеваний в популяции, каждое из которых вносит существенный вклад в смертность, частоту госпитализаций, а также качество жизни пациентов. В свою очередь, при их сосуществовании, риск фатальных исходов значительно увеличивается [1, 2]. Оба заболевания имеют сходные факторы риска и патофизиологическое взаимодействие, что усугубляет, взаимно отягощает их течение и прогноз [3]. При-

менение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 типа (иНГЛТ2) является перспективной терапевтической стратегией при ХСН, поскольку их положительное влияние на сердечно-сосудистые исходы было подтверждено в рандомизированных клинических исследованиях. В исследовании DAPA-HF (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure) дапаглифлозин снижал смертность от сердечно-сосудистых причин на 18% и частоту госпитализаций по поводу сердечной недостаточности на 30% у пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ); в исследова-

нии EMPEROR-REDUCED (Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction) было показано, что эмпаглифлозин оказывает аналогичное действие [4, 5].

На основании значимых результатов рандомизированных исследований иНГЛТ2 были включены в клинические рекомендации по лечению сердечной недостаточности во всем мире [6, 7]. Помимо улучшения прогноза иНГЛТ2 оказывают и другие положительные эффекты у пациентов с ХСН. Так, в проспективном многоцентровом рандомизированном исследовании DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events — Thrombolysis in Myocardial Infarction 58) с участием 17160 пациентов с сахарным диабетом (СД) дапаглифлозин снижал риск развития ФП и трепетания предсердий на 19% [8].

К механизмам, которые способствуют снижению неблагоприятных исходов ХСН при применении иНГЛТ2 относятся повышение натрийуреза, снижение преднагрузки и постнагрузки [9]. Однако оказывают ли данные препараты влияние на структуру и функцию сердца, остается важным клиническим вопросом, требующим изучения. Ремоделирование сердца является ключевым механизмом развития и прогрессирования ХСН и связано с неблагоприятными клиническими исходами, тогда как процессы его обратного развития обычно сопровождаются снижением симптоматики, улучшением качества жизни и меньшим риском госпитализации или смерти [10]. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что иНГЛТ2 уменьшает ремоделирование сердца. В исследовании SUGAR-DM-HF (Studies of Empagliflozin and Its Cardiovascular, Renal and Metabolic Effects in Patients With Diabetes Mellitus, or Prediabetes, and Heart Failure), проведенном у пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ и СД 2 типа, прием иНГЛТ2 был сопряжен со значительным уменьшением объемов ЛЖ по сравнению с плацебо [11]. Магнитно-резонансная томография (МРТ) является наиболее информативным методом диагностической визуализации для оценки структуры и функции заболеваний сердца [12]. Отмечается, что позднее усиление гадолинием по МРТ сердца может отражать фиброз миокарда, а также размеры фиброза [13].

Цель настоящего исследования — оценить влияние дапаглифлозина на процессы ремоделирования по данным МРТ сердца у пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ и ФП.

Материал и методы

В исследовании участвовало 60 пациентов, наблюдавшихся в ФГБУ "НМИЦК им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России. Пациенты включались в исследование в соответствии со следующими критериями:

- 1) наличие ХСН II-III функционального класса (ФК) по NYHA (New York Heart Association), со сниженной ФВ ЛЖ ($\leq 40\%$);
- 2) возраст >18 лет;
- 3) наличие ФП пароксизмальной или постоянной формы;
- 4) отсутствие клинических признаков декомпенсации ХСН в течение последних 30 дней до включения;
- 5) прием медикаментозной терапии ХСН, в составе ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторов (АРНИ)/ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), β -адреноблокаторов и антагонистов минералкортикоидных рецепторов (АМКР) в течение, как минимум, 3 мес.;
- 6) подписанное информированное согласие пациента.

В исследование не включали пациентов, имевших абсолютные и относительные противопоказания к проведению МРТ сердца с контрастированием (имплантированный кардиостимулятор или другие устройства, металлические клипсы на сосудах мозга, металл внутри черепа, беременность, клаустрофобия, аллергия на гадолиниевые контрастные препараты), а также перенесшие в течение предыдущих 90 дней инфаркт миокарда, или чрескожное коронарное вмешательство, или операцию на сердце, имеющие клинически значимые нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации <25 мл/мин/1,73 м²). Не включались также пациенты с СД 2 типа.

Все пациенты получали терапию ХСН согласно действующим рекомендациям [6]: иАПФ/АРНИ, β -адреноблокаторы, АМКР в максимально переносимых дозировках, как минимум, в течение 3 мес. В дизайне настоящего исследования использован метод случайной простой выборки, с помощью случайных процедур (таблица случайных чисел) из репрезентативной выборки-основы были составлены две группы пациентов. Первой группе (группа 1) в дополнение к получаемой терапии был назначен дапаглифлозин в дозе 10 мг/сут. Пациенты второй группы (группа 2), получавшие только тройную терапию ХСН, составили группу сравнения).

Всем больным исходно и через 6 мес. были выполнены следующие исследования: 12-канальная электрокардиография, трансторакальная эхокардиография, суточное мониторирование электрокардиограммы, МРТ сердца с контрастированием, определение концентрации N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), тест-6 минутной ходьбы, оценка качества жизни по данным Миннесотского опросника.

МРТ сердца с контрастированием выполнялось на МР-томографе с напряженностью поля 1,5 Тл Siemens Magnetom Aera (Германия). Протокол МРТ включал мультифазные последовательности TrueFISP в режиме кино-петли в 2-камерной и 4-камерной проекциях по длинной оси ЛЖ с толщиной среза 6 мм, а также по короткой оси с толщиной среза 8 мм. Количество срезов по короткой оси подбиралось таким образом, чтобы обеспечить охват всей полости ЛЖ.

МРТ сердца с отсроченным контрастированием выполнялось с помощью последовательностей "инверсия-восстановление", а также программ PSIR с толщиной среза 3 мм после подбора оптимального значения времени инверсии для достижения наилучшего контраста между миокардом и фиброзом. Постконтрастные про-

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Группа 1, n=30	Группа 2, n=30	p
Возраст, лет, Ме [Q25-Q75]	60 [49,0-65,0]	59 [48,0-64,0]	0,159
Мужчина/женщина, n (%)	24 (80)/6 (20)	22 (73)/8 (27)	0,177 0,166
ФК ХСН (NYHA), n (%)	II ФК — 12 (41,02) III ФК — 18 (59,8)	II ФК — 16 (53,2) III ФК — 14 (46,8)	0,622 0,502
Длительность ХСН, мес., Ме [Q25-Q75]	24 [12-36]	24 [12-36]	0,202
Длительность ФП, мес., Ме [Q25-Q75]	32 [12-48]	32 [12-48]	0,155
ФВ ЛЖ по данным ЭхоКГ, %, Ме [Q25-Q75]	31 [28-37]	33 [28-38]	0,160
Постоянная форма ФП, n (%)	21 (70,8)	20 (66,4)	0,196
Пароксизмальная форма ФП, n (%)	9 (29,2)	10 (33,6)	0,148
Анамнез АГ, n (%)	43 (73)	47 (77)	0,646
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	6 (9,5)	10 (16,6)	0,229
ЧСС, уд./мин, М (95% ДИ)	72 (62-76)	75 (66-82)	0,115
Курение, n (%)	17 (57)	14 (47)	0,402

Примечание: данные представлены как абсолютные числа (n) и %, медианы (Ме) и интерквартильный размах (Q25-Q75), среднее значение (М) и 95% ДИ. АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, NYHA — New York Heart Association (Functional Classification).

граммы проводились через 10 мин от введения гадолиниевого препарата, содержащего гадолиамид в дозировке 0,3 мл/кг веса пациента.

Конечно-диастолический объем (КДО), конечно-систолический объем (КСО) и ФВ ЛЖ рассчитывалась суммационным методом на основании полуавтоматического оконтуривания полости в систолу и диастолу на каждом из срезов кино-MPT по короткой оси ЛЖ с помощью программного обеспечения Philips Intellispace Portal (Нидерланды). Объемы левого (ЛП) и правого предсердий определялись методом "площадь-длина" на изображениях 2-камерной и 4-камерной проекций по длинной оси ЛЖ.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ SPSS Statistics 26.

Оценка нормальности распределения производилась по критерию Шапиро-Уилка. Описательная статистика представлена следующим образом: при нормальном распределении — среднее значение (М), стандартное отклонение (SD), 95% доверительный интервал (ДИ), при распределении, отличном от нормального, — медиана (Ме), интерквартильный размах (Q25-Q75).

Различия между группами по количественным признакам описаны с помощью t-критерия Стьюдента при нормальном распределении и критерия Манна-Уитни при распределении, отличном от нормального.

Сравнение связанных совокупностей проводилось с использованием парного t-критерия при нормальном распределении, критерия Уилкоксона при распределении, отличном от нормального.

Статистически значимыми считались результаты при $p < 0,05$.

Проведение клинического исследования одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 282 от 03 октября 2022г.

Результаты

Наблюдение пациентов проводилось амбулаторно на базе ФГБУ "НМИЦК им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России. Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 1, из которой видно, что по исходным данным обе группы были сопоставимы.

Медикаментозная терапия на момент включения в исследование представлена в таблице 2, из которой следует, что по составу медикаментозной терапии при включении в исследование различий между исследуемыми группами не было.

По основным изучаемым параметрам МРТ сердца пациенты обеих групп исходно были сопоставимы (таблица 3), статистически значимых различий установлено не было ($p > 0,05$ для всех).

В исследуемой когорте за период наблюдения продолжительностью 6 мес. из 60 человек скончался 1 (3%) пациент из группы 2 (группа сравнения). Установленная причина — внезапная сердечная смерть. Частота госпитализаций в исследовании была низкой и составила 6,6% (1 госпитализация в группе пациентов, получавших дапаглифлозин, и 3 — в группе сравнения). На фоне приема дапаглифлозина отмечался единичный случай инфекции мочевыводящих путей, которая была купирована приемом фосфомицина и не потребовала отмены препарата. Случаев развития острой почечной недостаточности и снижения скорости клубочковой фильтрации < 20 мл/мин/1,73 м² не зарегистрировано. В одном случае в группе приема дапаглифлозина зарегистрирован случай симптомной гипотонии, разрешившийся после снижения дозы диуретиков.

Таблица 2

Частота назначения и дозы лекарственных препаратов, n (%)			
Препарат	Группа 1, n=30	Группа 2, n=30	p
иАПФ			
Периндоприл	7 (23,3)	6 (20)	1
Эналаприл	4 (13,3)	5 (16,7)	1
АРНИ			
Сакубитрил/валсартан	20 (66,7)	18 (60)	0,592
β-адреноблокаторы			
Бисопролол	25 (84)	26 (87)	1
Метопролол	5 (16)	4 (13)	
АМКР			
Спиронолактон	22 (73,3)	20 (66,7)	0,779
Эплеренон	8 (26,7)	10 (33,3)	0,558
Диуретики			
Торасемид	12 (40)	11 (36,7)	0,791
Фуросемид	14 (46,7)	16 (53,3)	0,606
Антикоагулянты			
Ривароксабан	16 (53,3)	16 (53,3)	1
Дабигатран	4 (13,3)	5 (16,7)	1
Апиксабан	10 (33,3)	9 (30)	1
Дигоксин	8 (26,7)	8 (26,7)	1

Примечание: данные представлены как абсолютные числа (%). АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Таблица 3

Параметры по данным МРТ сердца при включении пациентов в исследование			
Показатель, M±SD (95% ДИ)	Группа 1	Группа 2	p
ФВ ЛЖ, %	29±6 (27-31)	29±6 (27-31)	0,893
КДР, мм	70 (64-73)	68 (64-72)	0,463
КСР, мм	55±7 (52-58)	56±7 (53-58)	0,567
ЛП, мм	48±5 (46-49)	48±6 (46-50)	1
КДО, мл	239±50 (220-258)	221±44 (205-238)	0,149
КСО, мл	170±40 (155-185)	154±36 (140-167)	0,095

Примечание: ДИ — доверительный интервал, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, КСР — конечно-систолический размер, ЛП — левое предсердие, МРТ — магнитно-резонансная томография, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, M±SD — среднее ± стандартное отклонение (95% ДИ).

В течение наблюдения в группе 1 отмечена положительная динамика клинического состояния пациентов: количество пациентов III ФК снизилось с 18 до 15, II ФК увеличилось с 12 до 15, $p=0,001$. В группе 2 значимого изменения ФК ХСН

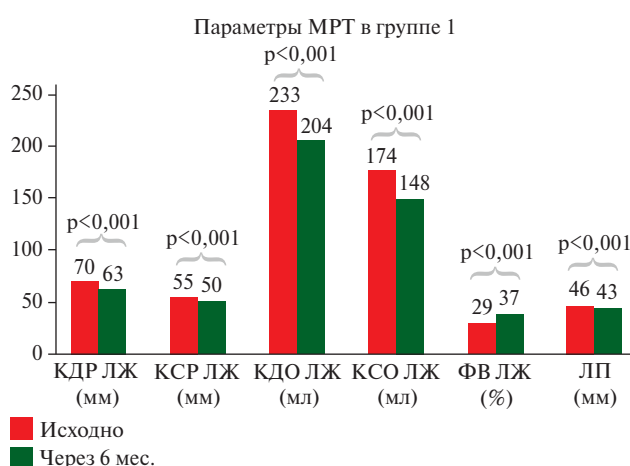


Рис. 1 Динамика показателей МРТ сердца в группе 1.

Примечание: КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, КСР — конечно-систолический размер, ЛП — левое предсердие, МРТ — магнитно-резонансная томография, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

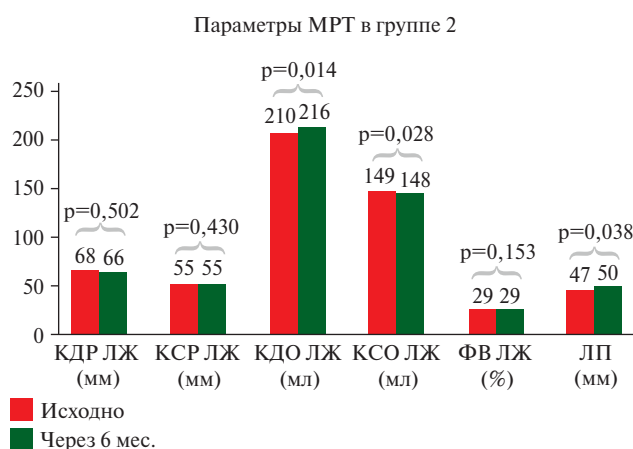


Рис. 2 Динамика показателей МРТ сердца в группе 2.

Примечание: КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, КСР — конечно-систолический размер, ЛП — левое предсердие, МРТ — магнитно-резонансная томография, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

не произошло: количество пациентов II ФК снизилось с 16 до 13, III ФК — с 14 до 16 ($p>0,05$).

В динамике уровень NT-proBNP в группе дапаглифлозина (группа 1) снизился с 1733,5 [1156-2405] до 633 [240-1122] пг/мл ($p=0,001$), в группе сравнения (группа 2) с 1737 [783-2091] до 1607 [469-2011] пг/мл ($p=0,07$). При сравнении показателей в группах через 6 мес. получены статистически значимые различия ($p=0,002$).

По данным МРТ в группе пациентов, получавших в течение 6 мес. дапаглифлозин, наблюдались статистически значимые изменения показателей ремоделирования миокарда — уменьшение объемных и линейных показателей параметров сердца и статистически значимое увеличение ФВ ЛЖ (рисунок 1).

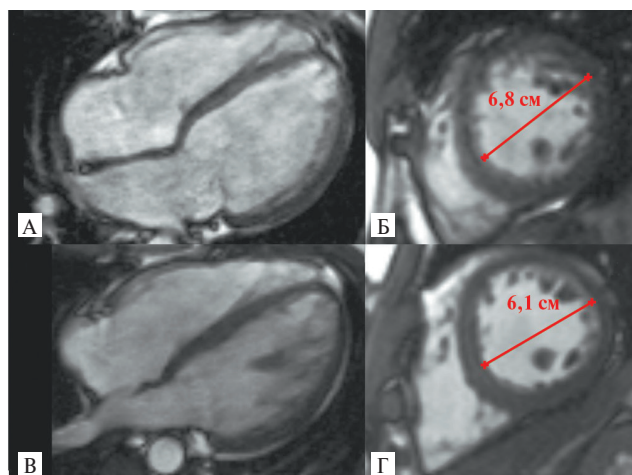


Рис. 3 МРТ сердца, кино-МРТ (импульсная последовательность True FISP), диастола. 4-камерное сечение (А, В), срезы по короткой оси ЛЖ (Б, Г). Сравнение размеров камер сердца между исходной точкой (А, Б) и контрольным исследованием через 6 мес. лечения (В, Г). Пациент из группы 1: наблюдается положительная динамика в виде увеличения ФВ с 31 до 50%, уменьшение левых камер сердца (переднезадний размер ЛП исходно 4,8 см, после лечения 4,2 см, КДО ЛЖ 210 и 160 мл, КДР ЛЖ 6,8 и 6,1 см, соответственно).
Примечание: КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, МРТ — магнитно-резонансная томография сердца, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ФВ — фракция выброса.

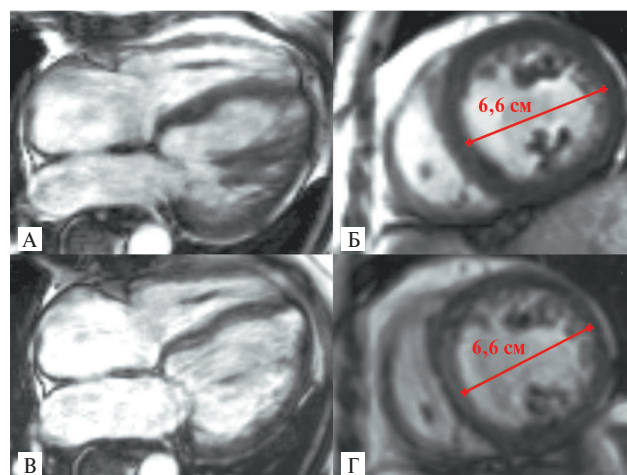


Рис. 4 МРТ сердца, кино-МРТ (импульсная последовательность True FISP), диастола. 4-камерное сечение (А, В), срезы по короткой оси ЛЖ (Б, Г). Сравнение размеров камер сердца между исходной точкой (А, Б) и контрольным исследованием через 6 мес. лечения (В, Г). Пациент из группы 2: наблюдается отрицательная динамика в виде снижения ФВ с 34 до 24% и увеличения левых камер сердца (переднезадний размер ЛП исходно 4,1 см, после лечения — 4,4 см, КДО ЛЖ — 184 и 207 мл, КДР — ЛЖ 6,6 и 6,6 см, соответственно).
Примечание: КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МРТ — магнитно-резонансная томография сердца, ФВ — фракция выброса.

В группе сравнения через 6 мес. статистически значительно увеличились показатели КДО и КСО ($p < 0,05$), ФВ ЛЖ и объем ЛП значительно не изменились (рисунок 2).

Исходно и через 6 мес. наблюдения группы значительно различались по ФВ ЛЖ (показатель был выше в группе 1), а также по конечно-систолическому размеру и ЛП (показатель был ниже в группе 1) ($p < 0,05$ для всех), по остальным показателям (конечно-диастолический размер, КСО, КДО) различий между группами не было.

Наглядные различия в динамике ремоделирования миокарда у пациентов на фоне приема дапаглифлозина и в группе сравнения представлены на рисунках 3 и 4.

В ходе исследования был проведен анализ массы миокарда ЛЖ у пациентов обеих групп. Масса миокарда на момент поступления в группе 1: 156,5 (130-180) г, в группе 2: 172 (148-184) г (различий между группами не было — $p = 0,277$). Масса миокарда через 6 мес. в группе 1: 109 (98-145) г, в группе 2: 170 (150-184) г (статистически значимые различия между группами — $p < 0,001$). В группе 1 различия исходно и через 6 мес. были статистически значимы ($p < 0,001$), тогда как в группе 2 статистически значимые различия отсутствовали ($p = 0,632$).

Повышение ФВ ЛЖ по данным МРТ на фоне применения дапаглифлозина было сопряжено со снижением уровня NT-proBNP, наблюдалась об-

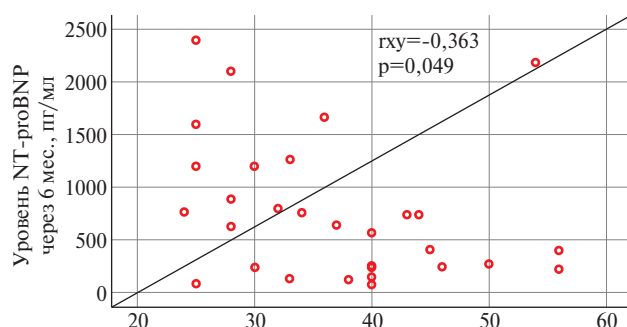


Рис. 5 Корреляционная зависимость ФВ ЛЖ и уровня NT-proBNP. Примечание: ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

ратная значимая корреляция: $r = -0,363$ ($p = 0,049$) (рисунок 5).

Обсуждение

Сочетание ХСН и ФП имеет широкую распространенность и неблагоприятный прогноз. Возникновение и прогрессирование ХСН у пациентов с ФП, также, как и развитие ФП у пациентов с ХСН тесно связаны с изменением структуры и геометрии ЛЖ. Ремоделирование является результатом повреждения миоцитов, гибели клеток и фиброза [14]. Таким образом, процессы обратного ремоделирования сердца могут служить ключом к прерыванию порочного круга прогрессирования ХСН и ФП. МРТ сердца является эталонным исследова-

нием для оценки объемов желудочков и сократительной способности миокарда [12].

В проведенном нами исследовании изучено влияние применения дапаглифлозина на процессы обратного ремоделирования у пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ и ФП. В результате получено значительное увеличение ФВ ЛЖ, а также снижение линейных и объемных параметров камер сердца по сравнению с показателями в группе, получавшей терапию ХСН без иНГЛТ2.

В исследовании REFORM (Research Into the Effect of SGLT2 Inhibition on Left Ventricular Remodeling in Patients With Heart Failure and Diabetes Mellitus) использовали МРТ сердца для оценки влияния дапаглифлозина на ремоделирование ЛЖ у пациентов с СД 2 типа [15]. Однако это исследование не выявило какого-либо преимущества дапаглифлозина в отношении динамики параметров ЛЖ у таких пациентов. Одной из возможных причин этого явилось то, что в исследование были включены пациенты с исходным средним значением ФВ ЛЖ 45% и большинство пациентов были отнесены к I или II ФК ХСН. В нашем исследовании пациенты имели исходное значение ФВ ЛЖ <40% и II-III ФК, а также ФП. Различия в полученных данных могут указывать на то, что чем тяжелее сердечная недостаточность, тем большую роль дапаглифлозин может играть в обратном ремоделировании ЛЖ. ФП влияет на процессы фиброобразования миокарда и существенно ускоряет патологическое ремоделирование при ХСН. Возможно, именно у пациентов с ФП дапаглифлозин будет иметь большую эффективность в снижении размеров и повышении сократительной способности миокарда.

В исследовании SUGAR-DM-HF также применялся метод МРТ для оценки ремоделирования миокарда на фоне приема иНГЛТ2 у пациентов с ХСН и СД 2 типа. В этой работе применение эмпаглифлозина по сравнению с плацебо снижало индекс КСО ЛЖ на 6,0 (95% ДИ: от -10,8 до -1,2) мл/м² (p=0,015) [11].

Согласно результатам исследований, иНГЛТ2 оказывают положительное влияние на прогноз пациентов с ХСН вне зависимости от наличия или отсутствия СД 2 типа [4, 5]. В нашей работе не участвовали пациенты с СД 2 типа. Результаты, сходные с полученными нами, были продемонстрированы в исследовании EMPA-TROPUSM (Are the "Cardiac Benefits" of Empagliflozin Independent of Its Hypoglycemic Activity?), куда включались пациенты со сниженной ФВ ЛЖ без СД 2 типа [16]. Назначение эмпаглифлозина в этом исследовании ассоциировалось со значительным снижением КДО ЛЖ (p<0,001) и КСО ЛЖ (p<0,001), уменьшением массы ЛЖ (p<0,001) и сферичности ЛЖ, а также улучшением ФВ ЛЖ (p<0,001) по данным МРТ сердца. В отличие от данной работы, в наше исследование включались только пациенты с ФП.

В настоящем исследовании зарегистрировано статистически значимое снижение объема ЛП (от 48 до 44 мм, p=0,001) при применении дапаглифлозина в динамике и по отношению к группе сравнения при 6-мес. наблюдении. В большинстве исследований, изучавших изменение объемных параметров сердца на фоне иНГЛТ2, данный показатель не представлен. Для пациентов с ХСН снижение объема ЛП имеет большое значение и может служить одним из механизмов замедления прогрессирования и профилактики развития ФП. В проспективном многоцентровом рандомизированном исследовании DECLARE-TIMI 58 отмечалось снижение риска развития ФП и трепетания предсердий при приеме дапаглифлозина, однако динамика объема ЛП в данном исследовании не изучалась [8]. Однако можно предположить, что снижение риска возникновения ФП на фоне приема иНГЛТ2 может быть связано с изменением объема ЛП.

Масса миокарда ЛЖ является одним из ключевых параметров для оценки заболеваний сердца, а также одним из важных показателей ремоделирования желудочка. В исследовании EMPA-HEART CardioLink-6 (Effects of Empagliflozin on Cardiac Structure in Patients With Type 2 Diabetes) по данным МРТ сердца было подтверждено значительное снижение массы миокарда ЛЖ, которое не было связано с изменениями артериального давления (2,6 vs 0,01 г/м²; 95% ДИ: от -5,9 до -0,81 г/м²; p=0,01) [17], в нашем исследовании были получены аналогичные результаты на фоне применения дапаглифлозина: от 156,5 (130-180) до 109 (98-145) г (p=0,001) у пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ и ФП, независимо от наличия СД. Снижение массы миокарда также может быть одним из механизмов, посредством которого иНГЛТ2 снижают риск сердечно-сосудистой смерти и частоту госпитализаций по поводу ХСН.

В нашем исследовании отмечены как увеличение ФВ ЛЖ, так и статистически значимое снижение уровня NT-proBNP. Результаты метаанализа 18 рандомизированных клинических исследований с участием 23953 пациентов показывают, что лечение иНГЛТ2 снижает уровень NT-proBNP на 136,03 пг/мл и улучшает ФВ ЛЖ на 2,79% в общей популяции [18]. Также в исследовании EMPEROR-Reduced у пациентов со стабильной ХСН со сниженной ФВ ЛЖ снижение маркера наблюдалось на протяжении многих месяцев, что, по предположению авторов, связано с обратным ремоделированием ЛЖ [5].

Ограничения исследования. В настоящем исследовании принимали участие пациенты с диагностической ФП. Открытый дизайн исследования.

Заключение

Применение иНГЛТ2 является важнейшей составляющей оптимальной медикаментозной терапии ХСН. У пациентов с ХСН со сниженной ФВ

ЛЖ и ФП терапия дапаглифлозином способствует процессам обратного ремоделирования миокарда и повышению сократительной способности сердца.

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

Литература/References

1. Karnik AA, Gopal DKO, Benjamin EJ, et al. Epidemiology of Atrial Fibrillation and Heart Failure: A Growing and Important Problem. *Cardiology Clinics*. 2019;37(2):119-29. doi:10.1016/j.ccl.2019.01.001.
2. Carlisle MA, Fudim M, DeVore AD, et al. Heart Failure and Atrial Fibrillation, Like Fire and Fury. *J Am Coll Cardiol: Heart Fail*. 2019;6:447-56. doi:10.1016/j.jchf.2019.03.005.
3. Prabhu S, Voskoboinik A, Kaye DM, et al. Atrial fibrillation and heart failure: cause or effect? *Heart Lung Circ*. 2017;26:967-74. doi:10.1016/j.hlc.2017.05.117.
4. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *New Engl J Med*. 2019;381:1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303.
5. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *New Engl J Med*. 2020;383:1413-24. doi:10.1056/NEJMoa2022190.
6. Tereshchenko SN, Galyavich AS, Uskach TM. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Терещенко С. Н., Галявич А. С., Ускач Т. М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
7. Maddox TM, Januzzi JL Jr, Allen LA, et al. 2024 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2024;83(15):1444-88. doi:10.1016/j.jacc.2023.12.024.
8. Zelniker TA, Bonaca MP, Furtado RHM, et al. Effect of Dapagliflozin on Atrial Fibrillation in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Insights From the DECLARE-TIMI 58 Trial. *Circulation*. 2020;141(15):1227-34. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044183.
9. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia*. 2018;61:2108-17. doi:10.1007/s00125-018-4670-7.
10. Aimo A, Gaggin HK, Barison A, et al. Biomarker, and Clinical Predictors of Cardiac Remodeling in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2019;7(9):782-94. doi:10.1016/j.jchf.2019.06.004.
11. Lee MMY, Brooksbank KJM, Wetherall K, et al. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Volumes in Patients With Type 2 Diabetes, or Prediabetes, and Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (SUGAR-DM-HF). *Circulation*. 2021;143(6):516-25. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052186.
12. Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich, et al. Standardized image interpretation and post-processing in cardiovascular magnetic resonance — 2020 update: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR): Board of Trustees Task Force on Standardized Post-Processing. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2020;22(1):19. doi:10.1186/s12968-020-00610-6.
13. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling—concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(3):569-82. doi:10.1016/s0735-1097(99)00630-0.
14. Matusik PS, Bryll A, Matusik PT, et al. Electrocardiography and cardiac magnetic resonance imaging in the detection of left ventricular hypertrophy: the impact of indexing methods. *Kardiol Pol*. 2020;78(9):889-98. doi:10.33963/KP.15464.
15. Singh JSS, Mordi IR, Vickneson K, et al. Dapagliflozin Versus Placebo on Left Ventricular Remodeling in Patients With Diabetes and Heart Failure: The REFORM Trial. *Diabetes Care*. 2020;43(6):1356-9. doi:10.2337/dc19-2187.
16. Santos-Gallego CG, Vargas-Delgado AP, Requena-Ibanez JA, et al. EMPA-TROPISM (ATRU-4) Investigators. Randomized Trial of Empagliflozin in Nondiabetic Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(3):243-55. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.008.
17. Verma S, Mazer CD, Yan AT, et al. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Mass in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease: The EMPA-HEART CardioLink-6 Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2019;140(21):1693-702. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042375.
18. Chen J, Jiang C, Guo M, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiac function and health status in chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2024;23(1):2. doi:10.1186/s12933-023-02042-9.

Первый опыт имплантации биорезорбируемого стента нового поколения молодому пациенту с ишемической болезнью сердца. Клинический случай

Васильев Д. К., Араблинский Н. А., Шукуров Ф. Б., Фещенко Д. А., Талиуридзе М. Т., Шаноян А. С.

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

Имплантация стента с лекарственным покрытием в область гемодинамически значимого поражения коронарной артерии — общепризнанный повсеместно распространенный метод лечения ишемической болезни сердца (ИБС). Однако присутствие ригидного металлического каркаса в просвете артерии сопряжено с нарушением биомеханики сосудистого русла и неоинтимальной пролиферацией в ответ на наличие инородного материала. Данные процессы могут привести к рестенозу и/или позднему тромбозу имплантированного стента, и, как следствие, к возобновлению клинической симптоматики ИБС, а также к развитию неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Один из вариантов решения вышеуказанных проблем — имплантация биорезорбируемых стентов. Данная методика уже имеет доказательную базу и все шире внедряется в рутинную клиническую практику в определенных группах пациентов при соблюдении технических особенностей процедуры имплантации. В статье представлен клинический случай успешной баллонной ангиопластики и стентирования правой коронарной артерии биорезорбируемым стентом нового поколения у молодого пациента с ИБС.

Ключевые слова: чрескожное коронарное вмешательство, ишемическая болезнь сердца, внутрисосудистая визуализация, биорезорбируемый стент, биорезорбируемый скаффолд.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 14/09-2024

Рецензия получена 23/09-2024

Принята к публикации 26/09-2024



Для цитирования: Васильев Д. К., Араблинский Н. А., Шукуров Ф. Б., Фещенко Д. А., Талиуридзе М. Т., Шаноян А. С. Первый опыт имплантации биорезорбируемого стента нового поколения молодому пациенту с ишемической болезнью сердца. Клинический случай. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(9):4196. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4196. EDN IRDBXN

First experience of implantation of a new-generation bioresorbable stent in a young patient with coronary artery disease: a case report

Vasiliev D. K., Arablinsky N. A., Shukurov F. B., Feshchenko D. A., Taliuridze M. T., Shanoyan A. S.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Implantation of a drug-eluting stent into the area of hemodynamically significant coronary artery lesion is a generally accepted and widespread method of coronary artery disease (CAD) treatment. However, rigid metallic frame in artery is associated with disrupted vascular biomechanics and neointimal proliferation in response to foreign material. These processes can lead to restenosis and/or late thrombosis of the implanted stent and, as a consequence, to the recurrence of CAD symptoms, as well as to adverse cardiovascular events. One of the options for solving the above problems is the implantation of bioresorbable stents. This technique already has an evidence base and is increasingly being introduced into routine clinical practice in certain groups of patients. The article presents a case of successful balloon angioplasty and stenting of the right coronary artery with a new-generation bioresorbable stent in a young patient with CAD.

Keywords: percutaneous coronary intervention, coronary artery disease, intravascular imaging, bioresorbable stent, bioresorbable scaffold.

Relationships and Activities: none.

Vasiliev D. K. ORCID: 0000-0002-3905-735X, Arablinsky N. A. * ORCID: 0000-0002-7294-7274, Shukurov F. B. ORCID: 0000-0001-7307-1502, Feshchenko D. A. ORCID: 0000-0003-3851-4544, Taliuridze M. T. ORCID: 0000-0002-5341-6275, Shanoyan A. S. ORCID: 0000-0003-3119-6758.

*Corresponding author:
nekit1868@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: nekit1868@yandex.ru

[Васильев Д. К. — к.м.н., врач по РЭВДил, руководитель отдела рентгенэндоваскулярной и сердечно-сосудистой хирургии им. проф. В. П. Мазаева, ORCID: 0000-0002-3905-735X, Араблинский Н. А. * — врач-кардиолог, врач по РЭВДил, м.н.с. отдела рентгенэндоваскулярной и сердечно-сосудистой хирургии им. проф. В. П. Мазаева, ORCID: 0000-0002-7294-7274, Шукуров Ф. Б. — врач по РЭВДил, к.м.н., с.н.с., руководитель лаборатории интервенционной радиологии, ORCID: 0000-0001-7307-1502, Фещенко Д. А. — врач по РЭВДил, м.н.с. лаборатории интервенционной радиологии, зав. операционным блоком, ORCID: 0000-0003-3851-4544, Талиуридзе М. Т. — врач по РЭВДил, м.н.с. лаборатории интервенционной радиологии, ORCID: 0000-0002-5341-6275, Шаноян А. С. — к.м.н., зав. отделением рентгенхирургических методов диагностики и лечения, врач по РЭВДил, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0003-3119-6758].

Received: 14/09-2024

Revision Received: 23/09-2024

Accepted: 26/09-2024

For citation: Vasiliev D. K., Arablinsky N. A., Shukurov F. B., Feshchenko D. A., Taliuridze M. T., Shanoyan A. S. First experience of implan-

tation of a new-generation bioresorbable stent in a young patient with coronary artery disease: a case report. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(9):4196. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4196. EDN IRDBXN

БРС — биорезорбируемый стент (скаффолд), ВСУЗИ — внутрисосудистое ультразвуковое исследование, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КА — коронарная артерия, КАГ — коронарная ангиография, ЛЖ — левый желудочек, ОВ — огибающая ветвь, ОКТ — оптическая когерентная томография, ПКА — правая КА, СД — сахарный диабет, СЛП — стент с лекарственным покрытием, ФВ — фракция выброса, ЭхоКГ — эхокардиография, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Ключевые моменты

- Баллонная ангиопластика и стентирование гемодинамически значимого поражения коронарных артерий — золотой стандарт лечения ишемической болезни сердца.
- Использование металлических каркасов в сосудистом русле сопряжено с локальным нарушением гемодинамики и вялотекущим воспалением в области имплантации.
- Использование биорезорбируемых стентов позволяет нивелировать ряд недостатков металлических стентов и может стать эффективной и безопасной альтернативой стандартной методике лечения стенозирующих поражений коронарных артерий.
- В статье представлен первый опыт применения биорезорбируемого стента у молодого пациента с ишемической болезнью сердца.

Key messages

- Balloon angioplasty and stenting of hemodynamically significant coronary artery lesions is the gold standard for coronary artery disease treatment.
- The use of metal frames is associated with local hemodynamic impairment and indolent inflammation in the implantation area.
- The use of bioresorbable stents allows eliminating a number of disadvantages of metal stents and can become an effective and safe alternative to the standard method of treating coronary artery stenosis.
- The article presents the first experience of using a bioresorbable stent in a young patient with coronary artery disease.

Введение

Наиболее широко распространенным методом реваскуляризации коронарных артерий (КА) при ишемической болезни сердца (ИБС) служит баллонная ангиопластика и стентирование с использованием стентов с лекарственным покрытием (СЛП) [1]. Однако при всей доказанной эффективности наличие постоянной металлической конструкции стента в КА имеет свои недостатки. В первую очередь это относится к нарушениям биомеханики артерии и вазомоторной дисфункции ввиду возникновения ригидного участка в сосудистом русле [2]. Во-вторых, несмотря на выделение цитостатического лекарственного компонента, наличие инородной конструкции вызывает иммунный ответ и вялотекущее воспаление в области имплантации стента, что может приводить к неоинтимальной гиперплазии и неоатеросклерозу [3]. Несмотря на постоянное совершенствование платформ коронарных стентов, проблема неоатеросклероза, рестеноза, раннего и позднего тромбоза стентов сохраняется до сих пор, что инициирует поиск новых эффективных и безопасных методов эндоваскулярной реваскуляризации миокарда.

Преодолением вышеназванных недостатков СЛП отчасти стало применение биорезорбируемых стентов — биорезорбируемых скаффолдов (БРС), разработка которых стартовала в 1990-х гг. Большинство платформ БРС основано на поддерживающем каркасе из соединений молочной кислоты, которые постепенно деградируют за счет гидролиза до мономеров и олигомеров, метаболизирующихся в организме [4]. На этот поддерживающий каркас, как и у СЛП, нанесено лекарственное покрытие на основе цитостатических препаратов, препятствующих неоинтимальной пролиферации и, соответственно, рестенозу. Таким образом, БРС обеспечивают сходный с СЛП функционал при лечении стенозирующих поражений КА: реваскуляризацию пораженного сегмента за счет восстановления просвета и долгосрочную поддержку проходимости целевой КА; стент обладает достаточной радиальной устойчивостью и устойчивостью к излому. БРС имеют ряд преимуществ: практически отсутствует отрицательное ремоделирование КА; за счет постепенной резорбции в стентированном участке восстанавливается пульсовая вазомоторная активность; стент биосовместим и не вызывает хронического воспаления в месте имплантации; потенци-



Рис. 1 Временная шкала.

Примечание: АД — артериальное давление, БРС — биорезорбируемый стент (скаффолд), ОВ — огибающая ветвь, ГБ — гипертоническая болезнь, КАГ — коронарная ангиография, ОИМпST — острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ПКА — правая коронарная артерия, СД — сахарный диабет, СЛП — стент с лекарственным покрытием, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

ально могут быть снижены сроки двойной антиагрегантной терапии, что критически важно при наличии у пациента склонности к геморрагическим осложнениям; БРС также могут быть использованы при наличии аллергических реакций на металл, который содержится в СЛП.

К сожалению, несмотря на ряд сильных сторон, первые клинические исследования БРС 1 поколения выявили ряд недостатков их использования в рутинной клинической практике [5]. При толщине балок СЛП в 100 микрон, толщина балок БРС 1 поколения составляла ~160 микрон, что приводило к сужению площади просвета артерии и тромбозу, особенно при неправильном измерении диаметра КА без методов внутрисосудистой визуализации. Наличие кальциноза в области имплантации также накладывало определенные ограничения использования БРС. Поскольку соединения молочной кислоты, очевидно, имеют меньшую радиальную и продольную устойчивость по сравнению со СЛП, наличие кальциноза часто приводило к деформации, надлому и неадекватной аппозиции БРС. Данные состояния приводили к недостаточному местному выделению лекарственного вещества, что в долгосрочной перспективе ассоциировалось с рестенозом и неблагоприятными клиническими исходами. Использование внутрисосудистых методов визуализации для точной оценки морфологии атеросклеротической бляшки, длины поражения и истинного диаметра артерии помогло преодолеть ряд вышеперечисленных ограничений.

В соответствии с современными данными применение БРС в настоящее время оправдано у молодых пациентов с высокой ожидаемой продолжительностью жизни при лечении стенотических поражений КА диаметром >2,5 мм типа А и В [6]. Также немаловажными факторами в пользу выбора БРС являются наличие у пациента сахарного диабета (СД) 2 типа, который является предиктором развития рестеноза СЛП; необходимость укороченных сроков двойной антиагрегантной терапии; наличие аллергии на металл, а также ситуации, когда необходимо избежать полной "металлизации" артерии СЛП. Имплантация БРС обязательно должна осуществляться под контролем внутрисосудистой визуализации с предварительной адекватной подготовкой зоны имплантации и постдилатации для достижения максимальной аппозиции.

Динамическое совершенствование платформы БРС и вышеперечисленные их преимущества по сравнению со СЛП, равно как и результаты активно публикуемых свежих исследований по использованию БРС нового поколения с тонким каркасом и, соответственно, более низкой тромбогенностью, дают позитивный прогноз на расширение использования данной технологии в рутинной практике. Ниже представлен первый опыт ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России по успешной имплантации БРС у молодого пациента с ИБС и гемодинамически значимым поражением правой КА (ПКА) под контролем оптической коге-

рентной томографии (ОКТ) и внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ).

Клинический случай

Информация о пациенте. Пациент В., 49 лет, был госпитализирован в отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России в июле 2024г. Пациент предъявлял жалобы на одышку при физических нагрузках, эквивалентных подъему по лестнице на 2-й этаж, купирующуюся самостоятельно в покое в течение 2-3 мин. Из анамнеза заболевания известно: с 2021г установлен диагноз СД 2 типа, на фоне пероральной сахароснижающей терапии гликлазидом и дапаглифлозином — достижение целевых значений гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). С 2023г — гипертоническая болезнь с максимальным повышением артериального давления до 160/100 мм рт.ст., на фоне приема антигипертензивной терапии — достижение целевых значений артериального давления. 28.02.2024 без предшествующих ангинозных болей и/или одышки пациент перенес острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST нижней стенки левого желудочка (ЛЖ); по данным коронарной ангиографии (КАГ) выявлены: острый тромбоз огибающей ветви (ОВ), стеноз ПКА 90%. Проведена тромбозэкстракция и стентирование ОВ левой КА СЛП. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) тогда же отмечалось снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ до 47%, зоны гипокинезии нижней и боковой локализации. Пациент был выписан под наблюдение кардиолога по месту жительства и в динамике

отмечал одышку при физических нагрузках, в связи с чем, учитывая наличие значимого стеноза ПКА, была рекомендована плановая реваскуляризация миокарда в бассейне ПКА (рисунок 1).

Из анамнеза жизни известно, что до 2024г пациент курил по 1 пачке сигарет в день на протяжении 35 лет. Семейный анамнез по сердечно-сосудистым

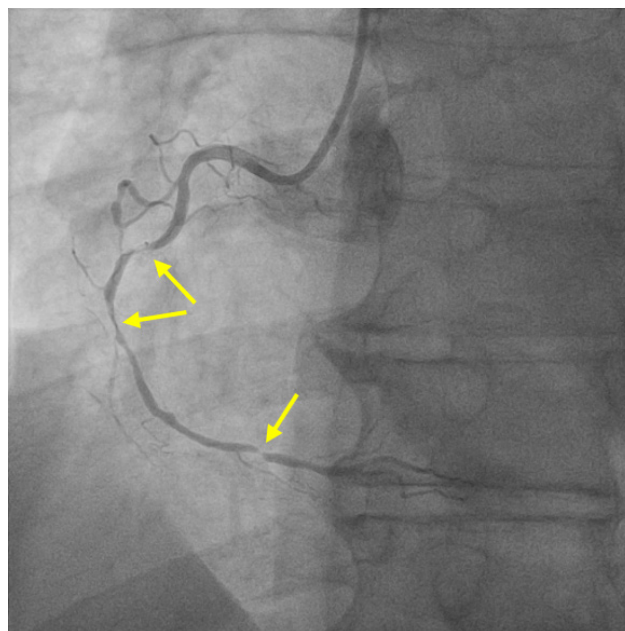


Рис. 2 Диффузное поражение ПКА со стенозированием до 90% в среднем и дистальном сегментах (указано стрелками).
Примечание: ПКА — правая коронарная артерия.

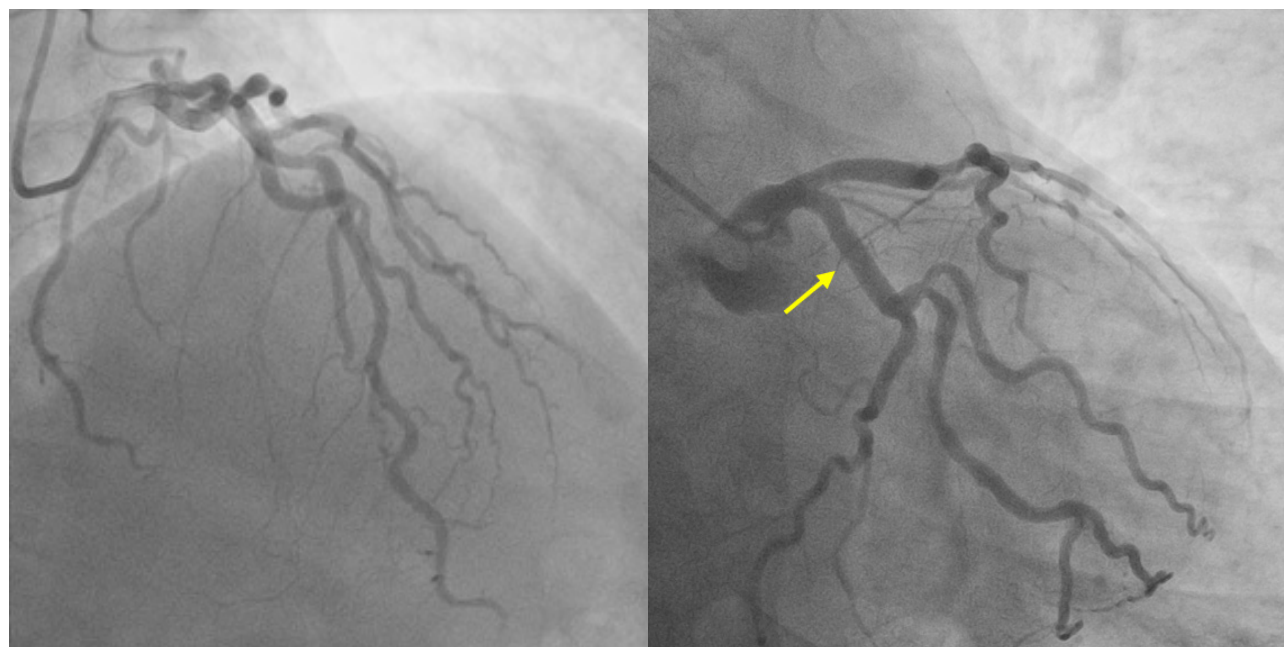


Рис. 3 Гемодинамически значимого поражения в системе ЛКА не выявлено, ранее имплантированный стент проходим, без признаков рестеноза и тромбоза (указан стрелкой).

Примечание: ЛКА — левая коронарная артерия.

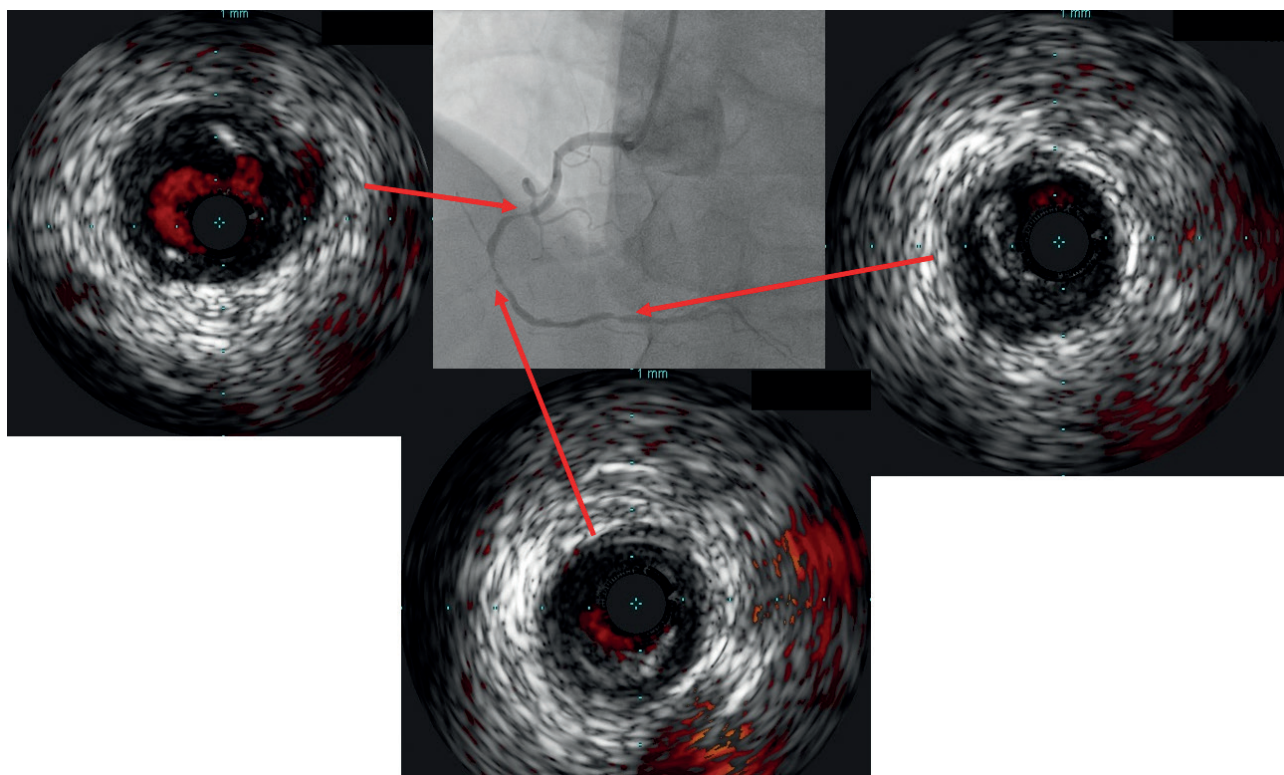


Рис. 4 Исходные данные ВСУЗИ. В режиме CHROMA остаточный просвет в зоне стеноза отмечен красным цветом.
Примечание: ВСУЗИ – внутрисосудистое ультразвуковое исследование. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

заболеваниям не отягощен. Аллергологический анамнез не отягощен. На момент госпитализации регулярно принимал: ацетилсалициловую кислоту 100 мг/сут., тикагрелор 180 мг/сут., метопролола сукцинат 50 мг/сут., валсартан+сакубитрил 50 мг/сут., спиронолактон 25 мг/сут., аторвастатин 80 мг/сут., дапаглифлозин 10 мг/сут., гликлазид 60 мг/сут.

При проведении предоперационного обследования: в общем анализе крови – без патологических отклонений; в биохимическом анализе крови: креатинин 70 мкмоль/л, расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) = 105 мл/мин/1,73 м², повышение холестерина липопротеинов низкой плотности до 2,01 ммоль/л, триглицеридов до 1,83 ммоль/л; в общем анализе мочи – глюкоза 28 ммоль/л, белок 0,86 г/л. По данным ЭКГ: синусовый ритм с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 65 уд./мин, горизонтальное положение электрической оси сердца. По данным ЭхоКГ: уплотнение аорты, створок аортального клапана; камеры сердца не расширены; гипертрофия миокарда ЛЖ до 1,2 см; ФВ ЛЖ 54%, зон нарушенной локальной сократимости не выявлено; без значимой клапанной патологии.

На основании данных жалоб, анамнеза, физического и инструментального обследований был выставлен предварительный диагноз:

Основное заболевание: ИБС: стенокардия напряжения III функционального класса. Постин-



Рис. 5 Исходные данные ОКТ.
Примечание: ОКТ – оптическая когерентная томография.

фарктный кардиосклероз (инфаркт миокарда нижней локализации от 28.02.2024г). Баллонная ангиопластика со стентированием ОВ от 28.02.2024г.

Осложнение основного заболевания: Хроническая сердечная недостаточность с восстановленной ФВ ЛЖ, 2А стадии, III функционального класса по NYHA (New York Heart Association).



Рис. 6 Контрольная ангиограмма ПКА после реваскуляризации.
Примечание: ПКА — правая коронарная артерия.

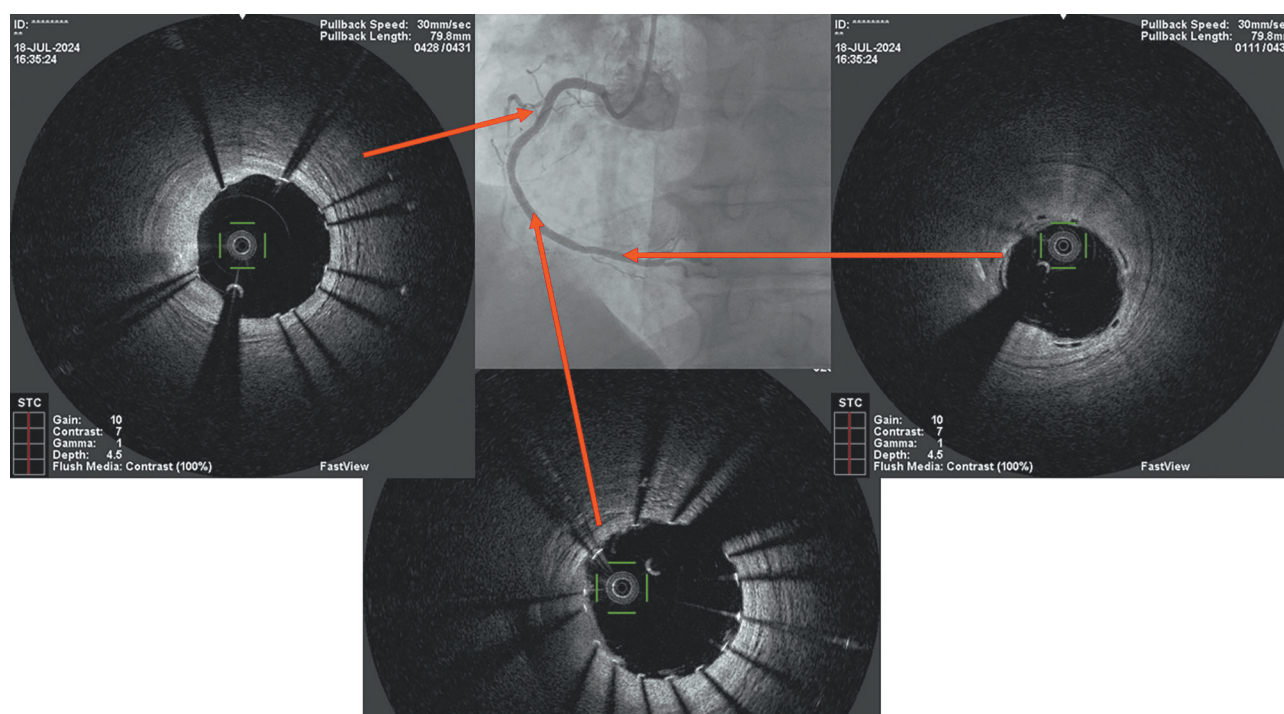


Рис. 7 Результаты ОКТ после реваскуляризации миокарда.
Примечание: ОКТ — оптическая когерентная томография.

Фоновые заболевания: Гипертоническая болезнь III стадии, контролируемая артериальная гипертензия, риск сердечно-сосудистых осложнений — 4. Гиперлипидемия 2б типа. СД 2 типа, целевой уровень $HbA_{1c} < 7,5\%$. Атеросклероз аорты, КА.

Медицинские вмешательства. По результатам КАГ, выполненной через правый лучевой доступ

подтверждено диффузное поражение ПКА со стенозированием в среднем и дистальном сегментах до 90% (рисунок 2). Гемодинамически значимого поражения в системе левой КА не выявлено, ранее имплантированный стент проходим, без признаков рестеноза и тромбоза (рисунок 3). Учитывая сохранение клинической симптоматики ИБС и данные

КАГ, было принято решение о выполнении эндоваскулярной реваскуляризации миокарда в бассейне ПКА.

Катетер-гид установлен в устье ПКА. Коронарный проводник был заведен в дистальное русло задней межжелудочковой ветви. Выполнены ВСУЗИ и ОКТ для оценки истинного диаметра артерии и морфологии атеросклеротической бляшки в пораженных сегментах ПКА (рисунки 4, 5). Далее последовательно проведена подготовка зон имплантации стентов баллонными катетерами 2×20 мм и 2,5×20 мм. В область дистального поражения ПКА был имплантирован БРС MeRes100 2,5×24 мм (Meril Life Sciences Pvt. Ltd., Vapi, India). Выполнена постдилатация БРС в дистальном сегменте ПКА баллонным катетером NC 2,75×15 до 20 атм. В область стенозов проксимального и среднего сегментов ПКА имплантированы СЛП 3×48 мм и 4×32 мм соответственно. Выполнена постдилатация среднего сегмента ПКА баллонным катетером 3,5×15 мм и проксимального сегмента ПКА баллонным катетером NC 5×12 мм. На контрольной съемке получен хороший ангиографический результат (рисунок 6), подтвержденный данными ОКТ (рисунок 7).

Динамика и исходы. Послеоперационный период протекал гладко. Пациент был выписан на вторые сутки после вмешательства под наблюдение кардиолога и эндокринолога по месту жительства. Были даны рекомендации по диете, соблюдению режима труда и отдыха. В качестве медикаментозной терапии назначены ацетилсалициловая кислота 75 мг/сут., тикагрелор 180 мг/сут., метопролола сукцинат 50 мг/сут., валсартан 160 мг/сут., аторвастатин 80 мг/сут., эзетимиб 10 мг/сут., гликлазид 60 мг/сут., дапаглифлозин 10 мг/сут., пантопразол 40 мг за 30 мин до приема пищи.

В дальнейшем при телефонном контроле состояния пациента через 3 мес.: жалоб не предъявляет.

Обсуждение

Первые клинические исследования БРС MeRes100 уже продемонстрировали благоприятные клинические результаты у пациентов с *de novo* коронарными поражениями за счет низкой частоты развития неблагоприятных сердечно-сосудистых

событий [7, 8]. С помощью методов внутрисосудистой визуализации были получены многообещающие положительные данные о проходимости БРС и сохранении его поддерживающей механической функции в отсроченном периоде.

В настоящем клиническом случае описано применение гибридного подхода в лечении протяженного стенотического поражения ПКА (БРС+СЛП) с использованием внутрисосудистых методов визуализации для выбора оптимального диаметра стента и контроля их аппозиции.

Заключение

Выбор БРС в настоящем исследовании был продиктован молодым возрастом пациента, отсутствием выраженной кальцификации ПКА, наличием СД 2 типа как ключевого предиктора развития рестеноза СЛП и нежелательным перекрытием СЛП на всем протяжении ПКА. Использование БРС в данном примере, вероятно, позволит снизить степень ремоделирования русла ПКА и в долгосрочной перспективе улучшить прогноз пациента.

Таким образом, для определенных категорий пациентов после оптимальной подготовки поражения имплантация БРС под контролем внутрисосудистой визуализации может стать эффективной и безопасной альтернативой стандартной имплантации СЛП.

Информированное согласие: информированное согласие пациента на публикацию своих данных получено 18.07.2024.

Все таблицы и рисунки, представленные в рукописи не заимствованы из других источников, инструментальные методы обследования выполнены в условиях стационара ФГБУ НМИЦ ТПМ Минздрава России. Ангиограммы выполнены на ангиографической установке: Siemens Artis Z. ВСУЗИ выполнено на аппарате: Volcano Core Philips, ОКТ-исследования выполнены: Lunawave Coronary Optical Coherence Tomography Imaging System (Terumo, Japan).

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

Литература/References

1. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes: Developed by the task force for the management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2024;ehae177. doi:10.1093/eurheartj/ehae177.
2. Wang Y, Zhan J, Bian W, et al. Local hemodynamic analysis after coronary stent implantation based on Euler-Lagrange method. J Biol Phys. 2021;47(2):143-70. doi:10.1007/s10867-021-09571-y.
3. Chi G, AlKhalfan F, Lee JJ, et al. Factors associated with early, late, and very late stent thrombosis among patients with acute coronary syndrome undergoing coronary stent placement: analysis from the ATLAS ACS 2-TIMI 51 trial. Front Cardiovasc Med. 2024;10:1269011. doi:10.3389/fcvm.2023.1269011.
4. Zong J, He Q, Liu Y, et al. Advances in the development of biodegradable coronary stents: A translational perspective. Mater Today Bio. 2022;16:100368. doi:10.1016/j.mtbio.2022.100368.

5. Suwannasom P, Sotomi Y, Ishibashi Y, et al. The Impact of Post-Procedural Asymmetry, Expansion, and Eccentricity of Bioresorbable Everolimus-Eluting Scaffold and Metallic Everolimus-Eluting Stent on Clinical Outcomes in the ABSORB II Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9(12):1231-42. doi:10.1016/j.jcin.2016.03.027.
6. Stone GW, Kereiakes DJ, Gori T, et al. 5-Year Outcomes After Bioresorbable Coronary Scaffolds Implanted With Improved Technique. *J Am Coll Cardiol.* 2023;82(3):183-95. doi:10.1016/j.jacc.2023.05.003.
7. Seth A, Onuma Y, Costa R, et al. First-in-human evaluation of a novel poly-L-lactide based sirolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold for the treatment of de novo native coronary artery lesions: MeRes-1 trial. *EuroIntervention.* 2017;13(4):415-23. doi:10.4244/EIJ-D-17-00306.
8. Abizaid A, Kedev S, Ali RBM, et al. Imaging and 2-year clinical outcomes of thin strut sirolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold: The MeRes-1 extend trial. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2021;98(6):1102-10. doi:10.1002/ccd.29396.

Заболевания/состояния, чувствительные к амбулаторному лечению взрослых пациентов. Систематический обзор

Шепель Р.Н.^{1,2}, Драпкина О.М.^{1,2}, Концевая А.В.^{1,2}, Шальнова С.А.¹, Лукьянов М.М.¹, Левченко Е.И.¹, Вошев Д.В.¹, Лусников В.П.¹

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

²ФГБОУ ВО "Российский университет медицины" Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Обобщить данные, представленные в научных публикациях, о номенклатуре заболеваний/состояний, чувствительных к амбулаторному лечению (СЧАЛ) взрослых пациентов, в стране проведения исследования, как одного из инструментов комплексной оценки эффективности мероприятий, реализуемых на уровне первичной медико-санитарной помощи (ПМСП).

Материал и методы. Исследование реализовано в 4 этапа: 1 — поиск статей по ключевым словам в электронных библиографических базах данных; 2 этап — исключение дубликатов; 3 этап — просмотр рефератов с оценкой на предмет соответствия критериям включения/исключения с последующим поиском полнотекстовых версий и окончательным отбором публикаций; 4 этап — систематизация и анализ данных о СЧАЛ. Поиск статей, опубликованных в период с 01.01.2012 по 31.12.2022, и содержащих информацию о номенклатуре СЧАЛ, выполнен в 4 отечественных и зарубежных электронных библиографических базах данных (Elibrary, NLM (PubMed), MEDLINE, PreMEDLINE). При подготовке систематического обзора использовалась система PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses). Систематизация информации о полученных результатах проводилась в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016.

Результаты. Всего из 10898 первично найденных публикаций к 4 этапу исследования допущены 11 полнотекстовых версий статей с описанием исследований, которые полностью соответствовали критериям включения/исключения и были включены в окончательный анализ. Ни в одной из 11 публикаций номенклатура СЧАЛ не была идентична другой из включенных в 4 этап анализа публикации. Отмечена вариативность общего числа СЧАЛ в каждой из оцениваемых работ. В 100% анализируемых публикаций среди СЧАЛ были указаны хроническая обструктивная болезнь легких/хронический бронхит, сердечная недостаточность, сахарный диабет и гипертония; в 91% (10 публикаций) среди СЧАЛ были указаны сте-

нокардия, астма, железодефицитная анемия, заболевания зубов и полости рта, инфекции мочевыводящих путей, острые кожные инфекции и гастроэнтерит.

Заключение. Номенклатура СЧАЛ различных стран характеризуется вариабельностью, что обусловлено демографическими, эпидемиологическими, организационными и прочими особенностями. На основании данных проведенного систематического обзора установлено, что в Российской Федерации номенклатура СЧАЛ не определена. Полученные в настоящей работе данные могут служить основой для инициирования научного проекта, направленного на формирование отечественной номенклатуры СЧАЛ как одного из инструментов комплексной оценки эффективности мероприятий, реализуемых на уровне ПМСП.

Ключевые слова: заболевания/состояния, чувствительные к амбулаторному лечению, госпитализация, предотвратимые госпитализации, первичная медико-санитарная помощь.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 29/07-2024

Рецензия получена 26/08-2024

Принята к публикации 30/09-2024



Для цитирования: Шепель Р.Н., Драпкина О.М., Концевая А.В., Шальнова С.А., Лукьянов М.М., Левченко Е.И., Вошев Д.В., Лусников В.П. Заболевания/состояния, чувствительные к амбулаторному лечению взрослых пациентов. Систематический обзор. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(9):4128. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4128. EDN MAIAVK

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

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

[Шепель Р.Н.* — к.м.н., зам. директора по перспективному развитию медицинской деятельности, в.н.с., руководитель отдела научно-стратегического развития первичной медико-санитарной помощи, доцент кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения, доцент кафедры терапии и профилактической медицины, ORCID: 0000-0002-8984-9056, Драпкина О.М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, зав. кафедрой терапии и профилактической медицины, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Концевая А.В. — д.м.н., доцент, зам. директора, ORCID: 0000-0003-2062-1536, Шальнова С.А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-9535-3137, Лукьянов М.М. — к.м.н., руководитель отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-5784-4525, Левченко Е.И. — эксперт группы по организации медицинской помощи организационно-методического управления и анализа оказания медицинской помощи, ORCID: 0009-0009-9844-9730, Вошев Д.В. — к.м.н., н.с. отдела научно-стратегического развития первичной медико-санитарной помощи, ORCID: 0000-0001-9216-6873, Лусников В.П. — врач-методист группы по организации медицинской помощи организационно-методического управления и анализа оказания медицинской помощи, ORCID: 0000-0002-0313-0690].

Ambulatory care sensitive diseases/conditions in adult patients. A systematic review

Shepel R. N.^{1,2}, Drapkina O. M.^{1,2}, Kontsevaya A. V.^{1,2}, Shalnova S. A.¹, Lukyanov M. M.¹, Levchenko E. I.¹, Voshev D. V.¹, Lusnikov V. P.¹¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Russian University of Medicine. Moscow, Russia

Aim. To summarize the published data on the nomenclature of ambulatory care sensitive diseases/conditions (ACSCs) in adult patients as one of the tools for a comprehensive assessment of the effectiveness of primary health care (PHC) measures implemented.

Material and methods. The study was implemented in 4 following stages: 1 — search for articles by keywords in electronic bibliographic databases; 2 — duplicate elimination; 3 — review of abstracts with an assessment for compliance with the inclusion/exclusion criteria, followed by a search for full-text versions and final selection of publications; 4 — systematization and analysis of data on the ACSCs. Articles published in the period from January 1, 2012 to December 31, 2022 and containing information on ACSC nomenclature were searched in 4 domestic and foreign electronic bibliographic databases (Elibrary, NLM (PubMed), MEDLINE, PreMEDLINE). The PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) system was used in the preparation of the systematic review. Systematization of information on the obtained results was carried out in Microsoft Office Excel 2016 spreadsheets.

Results. In total, out of 10898 initially found publications, 11 full-text papers describing studies that fully met the inclusion/exclusion criteria were admitted to stage 4 and were included in the final analysis. In none of the 11 publications was ACSC nomenclature identical to any other publication included in stage 4 of the analysis. Variability in the total number of ACSCs was noted in each of the assessed papers. In 100% of the analyzed publications, the NCAs included chronic obstructive pulmonary disease/chronic bronchitis, heart failure, diabetes, and hypertension. In 91% (10 publications), the ACSCs included angina pectoris, asthma, iron deficiency anemia, dental and oral diseases, urinary tract infections, acute skin infections, and gastroenteritis.

Conclusion. The nomenclature of the ACSCs in different countries is characterized by variability due to demographic, epidemiological,

organizational, and other features. The conducted systematic review showed that the nomenclature of the ACSCs has not been defined in the Russian Federation. The data obtained in this work can serve as a basis for initiating a project aimed at developing a domestic nomenclature of ACSCs as one of the tools for a comprehensive assessment of the effectiveness of PHC measures implemented.

Keywords: ambulatory care sensitive diseases/conditions, hospitalization, preventable hospitalizations, primary health care.

Relationships and Activities: none.

Shepel R. N.* ORCID: 0000-0002-8984-9056, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Kontsevaya A. V. ORCID: 0000-0003-2062-1536, Shalnova S. A. ORCID: 0000-0002-9535-3137, Lukyanov M. M. ORCID: 0000-0002-5784-4525, Levchenko E. I. ORCID: 0009-0009-9844-9730, Voshev D. V. ORCID: 0000-0001-9216-6873, Lusnikov V. P. ORCID: 0000-0002-0313-0690.

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

Received: 29/07-2024

Revision Received: 26/08-2024

Accepted: 30/09-2024

For citation: Shepel R. N., Drapkina O. M., Kontsevaya A. V., Shalnova S. A., Lukyanov M. M., Levchenko E. I., Voshev D. V., Lusnikov V. P. Ambulatory care sensitive diseases/conditions in adult patients. A systematic review. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(9): 4128. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4128. EDN MAIAVK

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, МКБ-10 — Международная классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра, ПМСП — первичная медико-санитарная помощь, СЧАЛ — заболевания/состояния, чувствительные к амбулаторному лечению (англ.: ACSC — ambulatory care sensitive conditions), ЭББД — электронные библиографические базы данных, АНРQ — The United States Agency for Healthcare Research and Quality (агентство США по исследованиям и качеству здравоохранения).

Введение

Концепция заболеваний/состояний, чувствительных к амбулаторному лечению (СЧАЛ, англ.: ambulatory care sensitive conditions, ACSC), основана на изучении тех заболеваний/состояний, при которых госпитализации можно было бы избежать при своевременной и эффективной первичной медико-санитарной помощи (ПМСП). Таким образом, СЧАЛ — это заболевания/состояния, для которых своевременная и эффективная медицинская помощь, оказанная на амбулаторном этапе, может оказать влияние на снижение риска госпитализации. Первый опыт применения СЧАЛ для анализа эффективности систем здравоохранения был описан Billings J, et al.; целью этой публикации была оценка доступности здравоохранения для малоимущего населения г. Нью-Йорка [1]. Теория опыта состояла в следующем: если можно выполнить раннюю диагностику и обеспечить контроль определенного заболевания/состояния, то также можно

избежать необходимости госпитализации по поводу его обострения или декомпенсации. В случае, если эти мероприятия на уровне ПМСП не будут в полной мере оказаны, то отсутствие доступности или эффективности ПМСП должно привести к росту госпитализации. Иными словами, динамика числа госпитализаций может косвенно свидетельствовать о том, насколько хорошо организована ПМСП. При оценке динамики показателей госпитализаций по поводу СЧАЛ в качестве индикатора эффективности ПМСП снижение числа госпитализаций, как правило, означает, что ПМСП пациентам с указанными заболеваниями/состояниями оказана на высоком уровне, и наоборот, если отмечается рост показателей госпитализации от СЧАЛ, это, как правило, свидетельствует о проблемах с доступностью и/или качеством оказания ПМСП. Это упрощенная интерпретация концепции СЧАЛ.

До 2000-х гг исследования в этой области в основном были сосредоточены в США, после чего

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

- Заболевания/состояния, чувствительные к амбулаторному лечению (СЧАЛ), представляют собой заболевания или состояния, при которых своевременная и эффективная первичная медико-санитарная помощь (ПМСП) может снизить риск госпитализации по данному поводу.
- В различных странах номенклатура СЧАЛ характеризуется значительной вариативностью, обусловленной демографическими, эпидемиологическими и организационными особенностями.

Что добавляют результаты исследования?

- Установлено, что в Российской Федерации номенклатура СЧАЛ еще не определена, что подчеркивает необходимость формирования отечественной номенклатуры.
- Полученные данные могут послужить основой для разработки научного проекта, направленного на создание отечественной номенклатуры СЧАЛ, что предоставит дополнительные возможности в оценке эффективности мероприятий на уровне ПМСП.

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

- Ambulatory care sensitive diseases/conditions (ACSCs) are diseases or conditions for which timely and effective primary health care (PHC) can reduce the risk of hospitalization.
- In different countries, the ACSC nomenclature is characterized by significant variability due to demographic, epidemiological and organizational features.

What might this study add?

- In the Russian Federation, the ACSC nomenclature has not yet been defined, which emphasizes the need to form a domestic nomenclature.
- The data obtained can serve as a basis for developing a project aimed at creating a domestic nomenclature of the ACSCs, which will improve the assessment of the effectiveness of PHC measures.

аналогичные работы стали появляться в странах Европы: одними из первых Caminal J, et al. (2001, 2004) изучили постулируемую американскими учеными взаимосвязь между СЧАЛ и ПМСП в европейском контексте для того, чтобы разработать номенклатуру СЧАЛ в качестве маркеров эффективности ПМСП и указать, какие виды деятельности ПМСП в первоочередном порядке оказывают воздействие на снижение числа и частоты госпитализации [2, 3]. В последующем во многих странах мира (Канада, Австралия, Бразилия, Великобритания, Германия и др.) стали разрабатываться различные методы по определению собственной номенклатуры СЧАЛ [4]: Brown A, et al. (2001) [5], Канадским институтом медицинской информации (Canadian Institute for Health Information-CIHI)¹, Page A, et al. (2007) [6], Purdy S, et al. (2001) [4], Alfradique ME, et al. (2009) [7], Freund T, et al. (2013) [8], Sundmacher L, et al. (2015) [9], Агентством США по исследованиям и качеству здравоохранения (The United States Agency for Healthcare Research and Quality –AHRQ)² и пр.

Процесс определения номенклатуры СЧАЛ в той или иной стране, как правило, начинается с обзора литературы, направленного на выявление

СЧАЛ, за которым следуют процедуры обсуждения и экспертной оценки. Все перечисленные этапы направлены на достижение консенсуса в отношении того, какие СЧАЛ будут актуальными в стране проведения исследования с учетом специфики организации медицинской помощи, распространенности заболеваний, социально-экономических и культурных особенностей населения [10]. Кроме того, согласно публикациям Solberg LI, et al. (1990) [11] и Weissman JS, et al. (1992) [12], включение заболеваний/состояний в перечень СЧАЛ должно соответствовать следующим критериям: наличие предыдущих исследований; ясность в определении и кодировании диагнозов; актуальность для здравоохранения (коэффициент госпитализации не <1/10 тыс. населения в год); заболевание/состояние потенциально можно предупредить путем своевременной и эффективной ПМСП и избежать госпитализации.

Несмотря на сложные рамки детерминант, СЧАЛ служат ценным инструментом в качестве показателя эффективности систем здравоохранения, поскольку все чаще обсуждаются не только на академическом уровне, но и используются национальными системами здравоохранения и международными организациями. К примеру, Европейское бюро Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) подготовило рабочий документ, обобщающий доказательства использования СЧАЛ в качестве показателя эффективности здравоохранения

¹ Canadian Institute of Health Information. Health Indicators 2008: CIHI. <https://www150.statcan.gc.ca/n1/en/pub/82-221-x/82-221-x2008001-eng.pdf?st=sa-Aqb7k> (11.12.2023).

² Agency for Healthcare Research and Quality. Prevention Quality Indicators Overview. Published 2018. https://qualityindicators.ahrq.gov/measures/pqi_resources. (20.11.2023).

в аспектах доступа, качества, координации и эффективности³. Кроме того, Организация экономического сотрудничества и развития (англ.: Organization for Economic Co-operation and Development, OECD) [13], Национальная служба здравоохранения Англии (англ.: National Health Service, NHS)⁴, АНРQ² также включили оценку госпитализаций по поводу СЧАЛ в перечень показателей эффективности здравоохранения¹.

По мере изучения СЧАЛ претерпел изменения и понятийный аппарат⁵. К примеру, согласно АНРQ, СЧАЛ — это заболевания/состояния, при которых должное амбулаторное лечение потенциально может предотвратить необходимость госпитализации или при которых раннее вмешательство может предотвратить осложнения или более тяжелое течение заболевания; OECD под СЧАЛ понимают хронические заболевания/состояния, при которых доступ к надлежащей ПМСП может предотвратить необходимость текущей госпитализации; NHS определяет СЧАЛ как цель воздействия, в результате которого эффективный уход и ведение пациентов по месту жительства могут помочь предотвратить необходимость госпитализации; согласно Европейскому бюро ВОЗ⁶, СЧАЛ — заболевания/состояния, при которых госпитализации можно избежать путем своевременного и эффективного оказания помощи в амбулаторных условиях. Таким образом, предотвратимые СЧАЛ соответствуют той части от всех госпитализаций, связанных с СЧАЛ, которую можно предупредить (рисунок 1). Следует отметить, что не всех госпитализаций при СЧАЛ можно избежать из-за тяжести состояния пациента и наличия других клинических показаний к госпитализации (рисунок 1).

Цель настоящего исследования — обобщение данных, представленных в научных публикациях, о номенклатуре СЧАЛ взрослых пациентов в странах проведения исследования, как одного из ин-

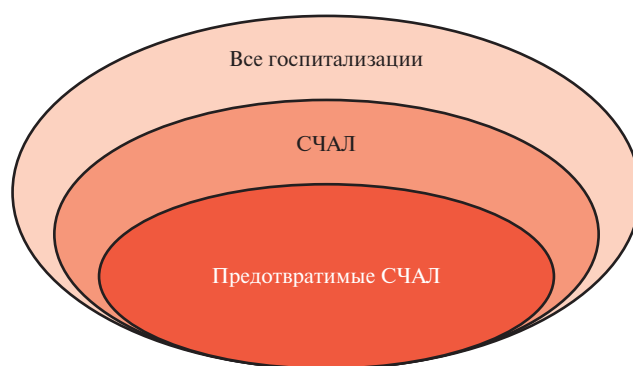


Рис. 1 Предотвратимые СЧАЛ в структуре всех госпитализаций (адаптировано⁵).

Примечание: СЧАЛ — заболевания/состояния, чувствительные к амбулаторному лечению.

струментов комплексной оценки эффективности мероприятий, реализуемых на уровне ПМСП.

Материал и методы

Исследование было выполнено в 4 этапа.

1 этап — поиск публикаций в отечественных и зарубежных электронных библиографических базах данных (ЭББД).

Для поиска публикаций использовались 4 ЭББД: Elibrary, NLM (PUBMED), MEDLINE, Pre MEDLINE. Обзор и обобщение данных проводилось в период с 01.09.2023 по 15.03.2024.

Поиск в Elibrary выполнялся по следующей формуле:

- "Что искать": ACSC; ambulatory care sensitive conditions; заболевания/состояния, чувствительные к амбулаторному лечению; потенциально предотвратимые госпитализации; предотвратимые госпитализации;
- "Где искать": в названии публикации, в аннотации, в ключевых словах, в списках цитируемой литературы, в полном тексте публикации;
- "Тип публикации": статьи в журналах, книги, материалы конференции, депонированные рукописи, патенты, гранты;
- "Параметры": искать с учетом морфологии; искать похожий текст;
- "Годы публикации": 2012–2022гг.

Поиск в MEDLINE, PreMEDLINE, NLM (PUBMED) проводился на платформе <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>:

- "SEARCH": ACSC; ambulatory care sensitive conditions;
- "TEXT AVAILABILITY": Abstract; Full text;
- "PUBLICATION DATE": с 01.01.2012 по 31.12.2022гг;
- "ADDITIONAL FILTERS/ OTHER": Exclude pre-prints.

Критерии включения:

- Пациенты/популяция: без ограничений;
- Число участников: без ограничений;
- Страна проведения: без ограничений;
- Дизайн исследования: без ограничений;
- Язык публикации: русский, английский;
- Дата публикации: 1 января 2012г — 31 декабря 2022г;
- Наличие в полнотекстовой версии статьи описания утвержденной номенклатуры СЧАЛ взрослых (≥18 лет), с указанием кода заболеваний согласно Международной

³ World Health Organization Regional Office for Europe. Assessing Health Services Delivery Performance with Hospitalizations for Ambulatory Care Sensitive Conditions. Copenhagen: Health Services Delivery Programme, Division of Health Systems and Public Health; 2016. <https://www.who.int/europe/publications/i/item/WHO-EURO-2016-4172-43931-61907> (11.12.2023).

⁴ Selecting Indicators for the Quality of Health Promotion, Prevention and Primary Care at the Health Systems Level in OECD Countries; 2004. <https://www.oecd.org/els/health-systems/33865865.pdf>. (20.12.2023).

⁵ Primary health care on the road to universal health coverage: 2019 global monitoring report. Executive summary. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/328928/WHO-HIS-HGF-19.1-rus.pdf> (15.12.2023).

⁶ NHS England. Quality and outcomes framework. Published 2019. <https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/quality-and-outcomes-framework-achievement-prevalence-and-exceptions-data/2018-19-pas>. (25.12.2023).

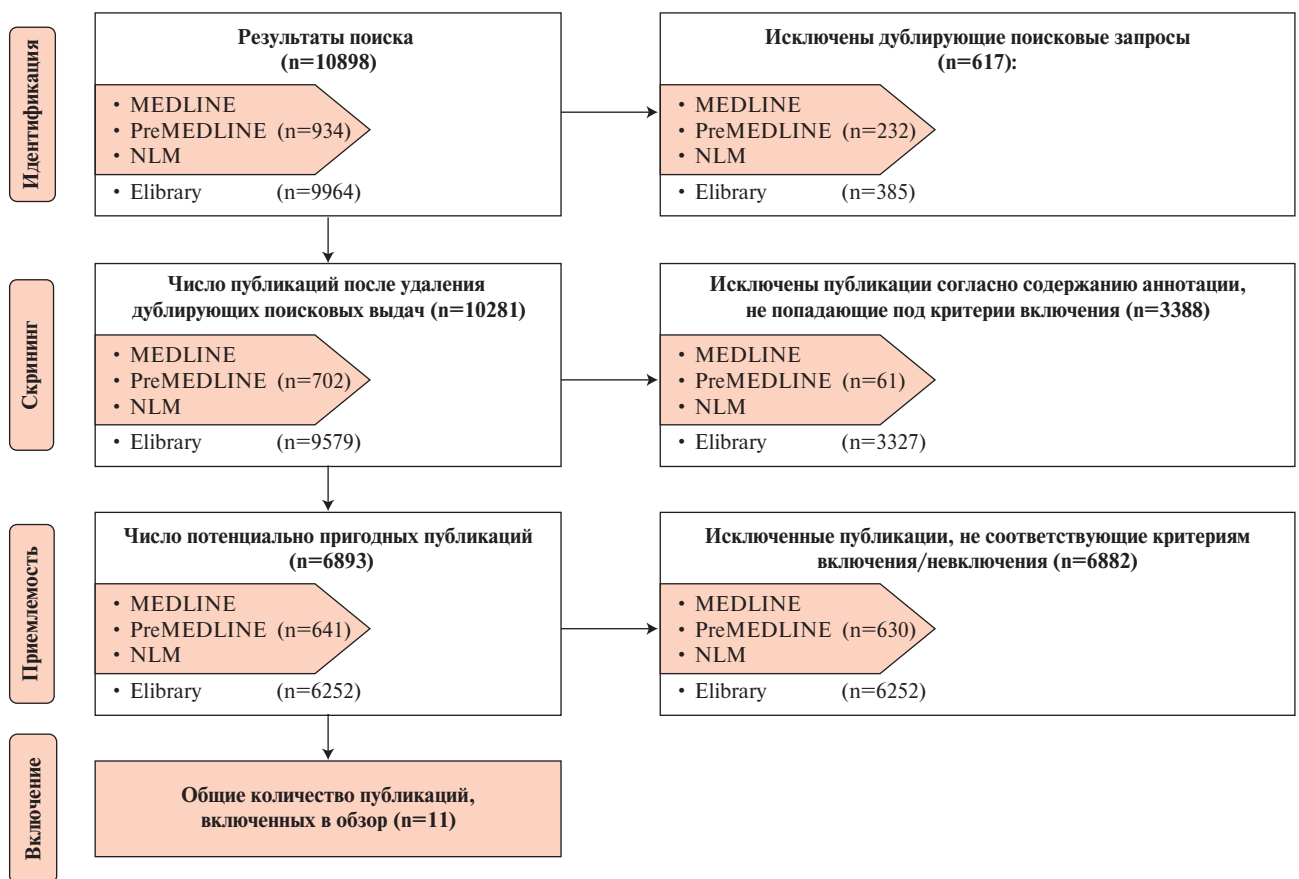


Рис. 2 Схема отбора публикаций в исследование.

классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10).

Критерии не включения:

- обзор литературы, продолжающиеся исследования на момент включения, протоколы исследований или рецензии, редакционные статьи или редакционные комментарии и статьи, опубликованные до 1 января 2012г или после 31 декабря 2022г и написанные не на английском/русском языках;
- публикации, содержащие номенклатуру СЧАЛ для лиц <18 лет, а также использующие прочие классификации заболеваний, кроме МКБ-10.

2 этап — исключение дубликатов. Названия и аннотации публикаций, полученных на 1-м этапе, были проверены и оценены на предмет релевантности двумя членами исследовательской группы, которые исключили дубликаты.

3 этап — просмотр рефератов с оценкой на предмет соответствия критериям включения/невключения, с последующим поиском полнотекстовых версий и окончательным отбором публикаций. Два члена исследовательской группы извлекли полные тексты потенциально релевантных публикаций и проанализировали на предмет соответствия критериям включения/невключения. Извлечение данных, структурирование и их категоризация проводилась с использованием таблиц Microsoft Office Excel 2016 в разрезе критериев включения/невключения.

4 этап — анализ и систематизация полученных данных.

Систематизация информации о полученных результатах проводилась в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016.

При подготовке систематического обзора использовалась система PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses).

Результаты и обсуждение

Исследования, соответствующие установленным критериям

Схема реализации стратегии поиска публикаций представлена на рисунке 2.

Всего из 10 898 первично найденных публикаций к 4 этапу исследования допущены 11 полнотекстовых версий статей с описанием исследований, которые полностью соответствовали критериям включения/невключения и были внесены в окончательный анализ. Информация о включенных публикациях, а также методиках, которые использовались при определении номенклатуры СЧАЛ, представлена в таблице 1.

Систематизация данных о СЧАЛ, описанных в публикациях

Ни в одной из 11 публикаций номенклатура СЧАЛ не была идентична другой из включенных в 4-й этап анализа (таблица 2). В то же время отмечена вариативность общего числа СЧАЛ в каждой из оцениваемых работ: от 7 в исследовании Kisely S, et al. (2015) [22] до 27 в исследовании Freund T, et al. (2013) [8]. В 100% анализируемых публикаций среди

Таблица 1

Характеристика публикаций, включенных в 4 этап исследования

№	Первый автор, год публикации и № в списке литературы	Страна	Используемые методы
1	Gonzalez-Velez AE, et al. (2019) [14]	Колумбия	за основу взят перечень СЧАЛ, определенный Bardsley M, et al. [20] (2013) + дополнения/изменения на основании решения исследовательской группы
2	Sarmento J, et al. (2020) [15]	Португалия	литературный обзор + метод Делфи (84 эксперта)
3	Sundmacher L, et al. (2015) [9]	Германия	литературный обзор + метод Делфи (40 экспертов)
4	Eggl Y, et al (2014) [16]	Швейцария	за основу взят перечень СЧАЛ, определенный Purdy S, et al. (2009) [4] + дополнения/изменения на основании решения исследовательской группы
5	Freund T, et al. (2013) [8]	Германия	за основу взят перечень СЧАЛ, определенный Purdy S, et al. (2009) [4] + дополнения/изменения на основании решения исследовательской группы
6	Sheridan A, et al. (2012) [17]	Ирландия	литературный обзор + дополнения/изменения на основании решения исследовательской группы
7	Fleetcroft R, et al. (2018) [18]	Великобритания	за основу взят перечень СЧАЛ, определенный Purdy S, et al. (2009) [4]
8	Weeks WB, et al. (2016) [19]	Франция	за основу взят перечень СЧАЛ, определенный Purdy S, et al. (2009) [4] + дополнения/изменения на основании решения исследовательской группы
9	Bardsley M, et al. (2013) [20]	Великобритания	за основу взят перечень СЧАЛ, определенный Purdy S, et al. (2009) [4] + перечень СЧАЛ Департамента здравоохранения штата Виктория (Австралия) [23] + дополнения/изменения на основании решения исследовательской группы
10	Hone T, et al. (2017) [21]	Бразилия	за основу взят перечень СЧАЛ, определенный Alfradique ME, et al. (2009) [7] + дополнения/изменения на основании решения исследовательской группы
11	Kisely S, et al. (2015) [22]	Австралия	за основу взят перечень СЧАЛ, определенный Page A, et al. (2007) [6] + дополнения/изменения на основании решения исследовательской группы

Примечание: СЧАЛ — заболевания/состояния, чувствительные к амбулаторному лечению.

Таблица 2

Обобщенная информация о СЧАЛ, представленная в публикациях, включенных в 4 этап исследования

СЧАЛ	1*	2*	3*	4*	5*	6*	7*	8*	9*	10*	11*	Всего, ед. (%)
Хроническая обструктивная болезнь легких/хронический бронхит	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	11 (100)
Сердечная недостаточность	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	11 (100)
Сахарный диабет 1 и 2 типа	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	11 (100)
Артериальная гипертензия	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	11 (100)
Стенокардия	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	10 (91)
Бронхиальная астма/астматический статус	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	10 (91)
Железодефицитная анемия	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		10 (91)
Заболевания зубов и полости рта	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	10 (91)
Инфекция мочевыводящих путей	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		10 (91)
Острые кожные инфекции	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		10 (91)
Гастроэнтерит	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		10 (91)
Дефицит питательных веществ	X		X	X	X	X	X	X	X	X		9 (82)
Инфекции уха, горла и носа	X		X	X	X	X	X	X	X	X		9 (82)
Пневмония		X	X	X	X	X	X	X	X	X		9 (82)
Эпилепсия	X			X	X	X	X	X	X	X		8 (73)
Дегидратация/гидроэлектrolитические изменения	X	X			X	X	X	X	X	X		8 (73)
Воспаление органов малого таза	X			X	X	X	X	X	X	X		8 (73)
Перфорированная или кровоточащая язва	X			X	X	X	X	X	X	X		8 (73)
Гангрена	X			X	X	X	X	X	X			7 (64)
Грипп		X	X		X	X	X	X	X			7 (64)
Другие заболевания, которые можно предотвратить с помощью вакцинации				X	X	X	X	X	X	X		7 (64)
Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя или опиоидов			X		X			X				3 (27)
Нарушения ритма и проводимости сердца		X			X			X				3 (27)
Запор			X		X			X				3 (27)
Депрессия		X	X									2 (18)

Таблица 2. Продолжение

СЧАЛ	1*	2*	3*	4*	5*	6*	7*	8*	9*	10*	11*	Всего, ед. (%)
Другие заболевания системы кровообращения			X							X		2 (18)
Тромбоэмболические заболевания вен		X	X									2 (18)
Перелом проксимального отдела бедренной кости					X			X				2 (18)
Диспепсия и другие нарушения функции желудка					X			X				2 (18)
Мигрень/острая головная боль					X			X				2 (18)
Туберкулез									X	X		2 (18)
Колоректальный рак		X										1 (9)
Деменция		X										1 (9)
Ожирение		X										1 (9)
Рак шейки матки		X										1 (9)
Нарушения сна			X									1 (9)
Гонартроз (артроз коленного сустава)			X									1 (9)
Заболевания мягких тканей			X									1 (9)
Другие предотвратимые психические и поведенческие расстройства			X									1 (9)
Боль в спине (дорсопатии)			X									1 (9)
Добровольное прерывание беременности		X										1 (9)
Заболевания глаз			X									1 (9)
Другие предотвратимые состояния										X		1 (9)
Всего, ед.	18	20	26	19	27	21	21	27	22	21	7	

Примечание: * — нумерация соответствует таблице 1. СЧАЛ — заболевания/состояния, чувствительные к амбулаторному лечению.

СЧАЛ были указаны хроническая обструктивная болезнь легких/хронический бронхит, сердечная недостаточность, сахарный диабет и артериальная гипертензия; в 91% (10 публикаций) среди СЧАЛ были указаны стенокардия, бронхиальная астма, железодефицитная анемия, заболевания зубов и полости рта, инфекции мочевыводящих путей, острые кожные инфекции и гастроэнтерит.

В исследовании, проведенном Bardsley M, et al. (2013), была предложена классификация, которая содержала три основных типа СЧАЛ [20]:

- острые заболевания/состояния (I тип) — госпитализации в связи с реальной или предполагаемой острой потребностью в медицинской помощи при состоянии, ранние стадии или симптомы которого не были обнаружены и своевременно устранены в амбулаторных условиях. Например, ранние симптомы инфекций мочевыводящих путей можно выявить и вылечить в амбулаторных условиях; однако невыполнение этого требования может привести к острому гломерулонефриту, который, скорее всего, потребует госпитализации.

- хронические заболевания/состояния (II тип) — госпитализации по поводу обострений хронических заболеваний/состояний ввиду ненадлежащего или недостаточного ведения заболевания в амбулаторных условиях или неспособности контролировать течение заболевания.

- заболевания/состояния, которые можно предотвратить (III тип) — госпитализации по поводу заболеваний, которые, в основном, можно предотвратить по своей природе, но недостаточный охват

населения ПМСП приводит к вспышкам заболеваний. Примером могут служить заболевания, предотвращаемые с помощью вакцин, такие, как корь или сезонный грипп.

Общее число острых СЧАЛ (I тип), представленных в работах, допущенных к 4-му этапу исследования, составило 20 (таблица 3). Ни в одном из 11 исследований перечень хронических СЧАЛ не был идентичен другому из включенных в 4-й этап анализа. В то же время отмечена вариативность числа острых СЧАЛ в каждой из оцениваемых работ: от 1 в исследовании Kisely S, et al. (2015) [22] до 16 в исследованиях Freund T, et al. (2013) [8] и Weeks WB, et al. (2016) [19]. Острых СЧАЛ, которые бы встречались в каждом из анализируемых исследований, отмечено не было. В 91% (10 исследований) среди острых СЧАЛ были указаны заболевания зубов и полости рта, инфекции мочевыводящих путей, острые кожные инфекции и гастроэнтерит.

Общее количество хронических СЧАЛ (II тип), представленных в работах, допущенных к 4-му этапу исследования, составило 19 (таблица 3). Ни в одном из 11 исследований перечень хронических СЧАЛ не был идентичен другому из включенных в 4-й этап анализа. В то же время отмечена вариативность числа хронических СЧАЛ в каждой из оцениваемых работ: от 6 в исследовании Kisely S, et al. (2015) [22] до 14 в исследовании Sundmacher L, et al. (2015) [9]. В 100% анализируемых публикаций среди хронических СЧАЛ были указаны хроническая обструктивная болезнь легких/хронический бронхит, сердечная недостаточность, сахарный

Таблица 3

Рубрикация по типу СЧАЛ, представленных в публикациях, включенных в 4 этап исследования

№	СЧАЛ	1*	2*	3*	4*	5*	6*	7*	8*	9*	10*	11*	Всего, ед. (%)
I тип СЧАЛ													
1	Заболевания зубов и полости рта	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	10 (91)
2	Инфекция мочевыводящих путей	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		10 (91)
3	Острые кожные инфекции	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		10 (91)
4	Гастроэнтерит	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		10 (91)
5	Дефицит питательных веществ	X		X	X	X	X	X	X	X	X		9 (82)
6	Инфекции уха, горла и носа	X		X	X	X	X	X	X	X	X		9 (82)
7	Дегидратация/гидроэлектrolитические изменения	X	X			X	X	X	X	X	X		8 (73)
8	Воспаление органов малого таза	X			X	X	X	X	X	X	X		8 (73)
9	Перфорированная или кровоточащая язва	X			X	X	X	X	X	X	X		8 (73)
10	Гангрена	X			X	X	X	X	X	X			7 (64)
11	Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя или опиоидов			X		X			X				3 (27)
12	Нарушения ритма и проводимости сердца		X			X			X				3 (27)
13	Запор			X		X			X				3 (27)
14	Тромбоэмболические заболевания вен		X	X									2 (18)
15	Перелом проксимального отдела бедренной кости					X			X				2 (18)
16	Диспепсия и другие нарушения функции желудка					X			X				2 (18)
17	Мигрень/острая головная боль					X			X				2 (18)
18	Добровольное прерывание беременности		X										1 (9)
19	Заболевания глаз			X									1 (9)
20	Другие предотвратимые состояния										X		1 (9)
	Всего, ед.	10	8	10	9	16	10	1	16	10	9	1	
II тип СЧАЛ													
1	Хроническая обструктивная болезнь легких/хронический бронхит	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	11 (100)
2	Сердечная недостаточность	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	11 (100)
3	Сахарный диабет 1 и 2 типа	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	11 (100)
4	Артериальная гипертензия	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	11 (100)
5	Стенокардия	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	10 (91)
6	Бронхиальная астма/астматический статус	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	10 (91)
7	Железодефицитная анемия	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		10 (91)
8	Эпилепсия	X			X	X	X	X	X	X	X		8 (73)
9	Депрессия		X	X									2 (18)
10	Другие заболевания системы кровообращения			X							X		2 (18)
11	Колоректальный рак		X										1 (9)
12	Деменция		X										1 (9)
13	Ожирение		X										1 (9)
14	Рак шейки матки		X										1 (9)
15	Нарушения сна			X									1 (9)
16	Гонартроз (артроз коленного сустава)			X									1 (9)
17	Заболевания мягких тканей			X									1 (9)
18	Другие предотвратимые психические и поведенческие расстройства			X									1 (9)
19	Боль в спине (дорсопатии)			X									1 (9)
	Всего, ед.	8	10	14	8	8	8	8	8	8	9	6	
III тип СЧАЛ													
1	Пневмония		X	X	X	X	X	X	X	X	X		9 (82)
2	Грипп		X	X		X	X	X	X	X			7 (64)
3	Другие заболевания, которые можно предотвратить с помощью вакцин				X	X	X	X	X	X	X		7 (64)
4	Туберкулез									X	X		2 (18)
	Всего, ед.	0	2	2	2	3	3	3	2	4	3	0	

Примечание: * — нумерация соответствует таблице 1. СЧАЛ — заболевания/состояния, чувствительные к амбулаторному лечению.

диабет и артериальная гипертензия; в 91% (10 публикаций) среди хронических СЧАЛ были указаны стенокардия, бронхиальная астма, железодефицитная анемия.

Общее количество СЧАЛ III типа, представленных в работах и допущенных к 4 этапу исследования, составило 4 (таблица 3). В 82% (9 исследований) среди острых СЧАЛ указана пневмония.

При оценке динамики СЧАЛ и госпитализаций по их поводу крайне важно вести достоверный учет данных. Стоит отметить наличие региональных особенностей учета и мониторинга СЧАЛ, которые обусловлены уровнем дезагрегирования данных, доступных в той или иной стране. В таблице 4 представлена сводная информация о наименовании СЧАЛ и соответствующие коды/группы кодов МКБ-10, которые использовали эксперты для последующей оценки и анализа.

Следует отметить, что оценка госпитализаций по причине СЧАЛ свидетельствует о различиях как между странами, так и между отдельными регионами одной страны. В то время как Rosano A, et al. (2013) [24], Niti M, et al. (2003) [25], Angulo-Pueyo E, et al. (2016) [26], Boing AF, et al. (2012) [27] сообщили о значительном снижении госпитализаций по поводу СЧАЛ в Италии (-16,4%, 2001-2008), Сингапуре (-15,0%, 1991-1998), Испании (-4,2%, 2002-2013) и Бразилии (-3,7%, 1998-2009), Bardsley M, et al. (2013) [20] опубликовали анализ, в котором уровень госпитализации от СЧАЛ в Англии за период 2001-2011 гг. увеличился на 21%. Вместе с тем, отсутствие динамики уровня госпитализации по поводу СЧАЛ было отмечено в Ирландии, Португалии, Словении и Испании [2, 15, 17].

Заслуживают внимания и различия показателей госпитализации по поводу СЧАЛ внутри стран: к примеру, в 2009 г. кратность между минимальными и максимальными показателями госпитализации по поводу СЧАЛ в различных муниципальных образованиях Дании составляла 1,46, Словении — 2,06, Португалии — 2,01, Англии — 2,30 в то время, как в Испании зафиксирована 3,12-кратная разница в показателях [28].

Безусловно, на показатель госпитализации по поводу СЧАЛ воздействуют различные факторы. Ряд работ посвящен оценке влияния того или иного фактора и их группировке в единую классификацию. Например, Nedel FB, et al. (2011) [10] предложили объединить известные факторы в 4 категории: географические характеристики [2] (к примеру, близкое расположение больницы или низкая плотность населения ассоциированы с более частой госпитализацией по поводу СЧАЛ), социально-демографические (к примеру, старший возраст, коморбидность [29], низкий доход, высокий уровень безработицы, низкий уровень образования и низкий уровень дохода ассоциированы с более высо-

кими показателями госпитализации от СЧАЛ) и характеристики и модель ухода (к примеру, пациенты с более чем 75% консультаций одного и того же семейного врача имеют меньше госпитализаций по поводу СЧАЛ [30]; недостаток больничных коек — даже если амбулаторная помощь работает не очень хорошо, увеличения числа госпитализаций по поводу СЧАЛ не будет, и наоборот, в случае их избытка, даже если ПМСП работает хорошо, может быть стимул принять определенные состояния и, следовательно, увеличить количество госпитализаций по поводу СЧАЛ [10]).

Важно отметить, что в проведенном обзоре не были идентифицированы публикации, посвященные определению СЧАЛ среди взрослого населения для РФ. Вместе с тем, использование данного инструмента в России, по мнению авторов настоящей статьи, вероятно, могло бы оказать положительное влияние на систему комплексной оценки эффективности мероприятий, реализуемых на уровне ПМСП.

Согласно руководству Европейского бюро ВОЗ, выделяют 6 этапов для определения страновой номенклатуры СЧАЛ:

- **1 этап:** обобщение доступной информации по поводу СЧАЛ в определенной стране, включая обзор научной литературы в ЭББД. Данный шаг также включает анализ демографической и эпидемиологической ситуации в стране, оценку организации системы здравоохранения. Выполняется определение заинтересованных участников в реализации последующих шагов. Результатом перечисленных мероприятий служит краткая справочная информация о демографической и эпидемиологической обстановке в стране, а также перечень участников, потенциально заинтересованных в реализации последующих этапов.

- **2 этап:** систематизация и анализ данных исследовательской группой. На начальном этапе можно руководствоваться наиболее распространенными номенклатурами СЧАЛ, полученными при анализе литературы в рамках 1 этапа. Результатом 2 этапа является полный список СЧАЛ (от 8 до 10 состояний) с их соответствующими показателями. При оценке СЧАЛ следует придерживаться принципов ясности в определении и кодировании диагнозов, основанных на МКБ-10.

- **3 этап:** определение приоритетного перечня СЧАЛ (2-4 СЧАЛ) из числа СЧАЛ, определенных на 2 этапе, которые будут подлежать дальнейшему углубленному анализу. Формирование приоритетного перечня СЧАЛ направлено на выявление тех состояний, которые представляют собой наибольшее бремя с точки зрения абсолютного числа и доли предотвратимых госпитализаций. В качестве инструмента для реализации 3 этапа используют специально разработанные анкеты, которые

Таблица 4

СЧАЛ и соответствующие коды/группы кодов МКБ-10,
используемые в публикациях, включенных в 4 этап исследования

СЧАЛ	Коды МКБ-10
Хроническая обструктивная болезнь легких/хронический бронхит	J20, J20.0, J20.1, J20.2, J20.3, J20.4, J20.5, J20.6, J20.7, J20.8, J20.9, J41, J41.0, J41.1, J41.8, J42, J43, J43.0, J43.1, J43.2, J43.8, J43.9, J44, J44.0, J44.1, J44.8, J44.9, J47, J40-44, J21, J40
Сердечная недостаточность	I11.0, I50, I50.0, I50.1, I50.9, J81, I13.0, I13.2, J81.0
Сахарный диабет 1 и 2 типа	E10, E10.0, E10.1, E10.2, E10.3, E10.4, E10.5, E10.6, E10.7, E10.8, E11, E11.0, E11.1, E11.2, E11.3, E11.4, E11.5, E11.6, E11.7, E11.8, E12, E12.0, E12.1, E12.2, E12.3, E12.4, E12.5, E12.6, E12.7, E12.8, E13, E13.0, E13.1, E13.2, E13.3, E13.4, E13.5, E13.6, E13.7, E13.8, E14, E14.0, E14.1, E14.2, E14.3, E14.4, E14.5, E14.6, E14.7, E14.8, E10.9, E11.9, E12.9, E13.9, E14.9, E15, E16.2, E10.0-E10.8, E11.0-E11.8, E12.0-E12.8, E13.0-E13.8, E14.0-E14.8, E11.9, E10.9, E10-E14
Артериальная гипертензия	I10, I11.9, I12, I13.1, I13.9, I15, I60, I64, I67.4, I11, I10- I15
Стенокардия	I20, I20.0, I20.1, I20.8, I20.9, I24, I24.0, I24.8, I24.9, I25, I25.1, I25.5, I25.6, I25.8, I25.9, I25.0, R07.2, R07.3, R07.4, Z03.4, Z03.5
Бронхиальная астма/астматический статус	J45, J45.0, J45.1, J45.8, J45.9, J46
Железодифицитная анемия	D50, D50.1, D50.8, D50.9, D50.0
Заболевания зубов и полости рта	A69.0, B08.4, B37.0, K02, K02.1, K02.9, K03, K03.3, K03.8, K04, K04.6, K04.7, K05, K05.0, K06, K06.8, K08, K08.8, K09.8, K09.9, K12, K12.0, K12.1, K12.2, K13, A69.1, K02-K06, K09, K14, K04-K06, K13.1
Инфекция мочевыводящих путей	N10, N11, N11.0, N11.1, N11.8, N11.9, N12, N13.6, N30, N30.0, N30.1, N30.2, N30.3, N30.8, N30.9, N39.0, N10-N12, N34, N15.9
Острые кожные инфекции	L01-L04, L08, A46, L01, L02, L08, L08.0, L08.1, L08.8, L08.9, L60.0, L72.1, L98.0, I89.1, L04, L04.0, L04.1, L04.2, L04.3, L04.8, L04.9, L88, L98.3, L03, L03.0, L03.1, L03.2, L03.3, L03.8, L03.9
Гастроэнтерит	K52, K52.1, K52.2, K52.8, K52.9, A00-A09, K57, K58, A01, A02, A04, A05, A07-A09, A02.0, A05.9, A08.0, A08.1, A08.1, A08.3, A08.4, A08.5, A09, A07.2
Дефицит питательных веществ	E40, E41, E42, E43, E44, E44.0, E44.1, E45, E46, E55, E55.0, E64, E64.0, E64.3, E40-E64, R63.6, D50.0, D51-D52, D53.1, D56, D51.1, D51.2, D51.3, D51.8, D52.0, D52.1, D52.8, D52.9, E50-E64
Инфекции уха, горла и носа	H66, H66.0, H66.1, H66.2, H66.3, H66.4, H66.9, H67, H67.0, H67.1, H67.8, J02, J02.0, J02.8, J02.9, J03, J03.0, J03.8, J03.9, J06, J06.0, J06.8, J06.9, J31.2, J39, J31, J32, J35, J01-J03, J04.0
Пневмония	J13, J14, J15.3, J15.4, J15.7, J15.8, J15.9, J16.0, J16.8, J18, J18.8, J18.9, J18.1, J18.2, A48.1, J18.0, A70
Эпилепсия	G40, G40.0, G40.1, G40.2, G40.3, G40.4, G40.5, G40.6, G40.7, G40.8, G40.9, G41, G41.0, G41.1, G41.2, G41.8, G41.9, O15, O15.0, O15.1, O15.2, O15.9, R56, R56.0, R56.8, G25.3, O15, G40-G41
Дегидратация/гидроэлектrolитические изменения	E86, E87, E87.8, F50.5, K91.0, P74.1, P92.0, R11, E87.6
Воспаление органов малого таза	N70, N70.0, N70.1, N70.9, N73, N73.0, N73.1, N73.2, N73.3, N73.4, N73.5, N73.6, N73.8, N73.9, N74, N74.0, N74.1, N74.2, N74.3, N74.4, N74.8, N70-N73, N75-N76
Перфорированная или кровоточащая язва	K25.0, K25.1, K25.2, K25.4, K25.5, K25.6, K26.0, K26.1, K26.2, K26.4, K26.5, K26.6, K27.0, K27.1, K27.2, K27.4, K27.5, K27.6, K28.0, K28.1, K28.2, K28.4, K28.5, K28.6, K92.0, K92.1, K92.2, K22.6, K25-K28
Гангрена	R02
Грипп	J9, J10, J11
Другие заболевания, которые можно предотвратить с помощью вакцин	A35, A36, A37, A80, B05, B06, B16.1, B16.9, B18.0, B18.1, B26, G00.0, M01.4, A33, A34, A95, B16
Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя или опиоидов	F10, F11
Нарушения ритма и проводимости сердца	I47.1, I47.9, I49.5, I49.8, I49.9, R00.2, R00.0, R00.8, I48
Депрессия	F32, F33
Другие заболевания системы кровообращения	I05, I06, I08.0, I67.2, I67.4, I70, I73, I78, I83, I86, I87, I95, R47.0, I63-I67, G45-G46, I69
Тромбоэмболические заболевания вен	I80, I80.0, I82.2, I82.3, I82.8, I82.9, I80.8
Запор	K59.0
Перелом проксимального отдела бедренной кости	S72.0, S72.1, S72.2
Диспепсия и другие нарушения функции желудка	K30, K21
Мигрень/острая головная боль	G43, G44.0, G44.1, G44.3, G44.4, G44.8, R51x
Туберкулез	A15, A16, A19, A15.0, A15.5, A15.9, A15.4, A15.6, A15.8, A17.0, A18

Таблица 4. Продолжение

СЧАЛ	Коды МКБ-10
Колоректальный рак	C18-C20, C21.8
Деменция	F01, F03, G30, G31.0, G31.8
Ожирение	E66
Рак шейки матки	C53
Нарушения сна	G47
Гонартроз (артроз коленного сустава)	M17.0, M17.1, M17.4, M17.5, M17.9
Заболевания мягких тканей	G56.0, M67.4, M71.3, M75-M77, M79
Другие предотвратимые психические и поведенческие расстройства	F40, F41, F43, F45, F50.0, F50.2, F60
Боль в спине (дорсопатии)	M42, M47, M53, M54
Добровольное прерывание беременности	Z33.2
Заболевания глаз	H25, H40
Другие предотвратимые состояния	A17.1-A17.9, I00-I02, A51-A53, B50-B54, B77, O23, A50, P35.0

Примечание: МКБ-10 — Международная классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-й пересмотр, СЧАЛ — заболевания/состояния, чувствительные к амбулаторному лечению.

предлагается заполнить врачам, организаторам здравоохранения и другим заинтересованным лицам (онлайн опрос, очное совещание, обмен сообщениями по электронной почте).

Анкеты должны содержать информацию о количестве ежегодных госпитализаций по каждому СЧАЛ. Респондентов просят провести ранжирование предложенных СЧАЛ с учетом информации о количестве госпитализаций, которое будет способствовать максимально возможному улучшению ситуации в стране с учетом общей распространенности и эпидемиологической значимости указанных СЧАЛ. В анкете должна быть предусмотрена возможность внесения предложений по корректировке номенклатуры теми СЧАЛ, которые изначально не были включены в список. Заключительный раздел анкеты должен быть направлен на определение мероприятий, которые могли бы снизить частоту развития СЧАЛ в стране.

• **4 этап:** проверка и обсуждение результатов анкетирования. С этой целью рекомендуется проведение консультации с заинтересованными сторонами (представители Министерства здравоохранения, страховых медицинских организаций, национальных и региональных институтов общественного здравоохранения, представителей медицинских организаций всех уровней оказания медицинской помощи, а также представителей организаций по защите прав пациентов). После достижения консенсуса выполняется расчет числа предотвратимых госпитализаций по поводу СЧАЛ. Результатом 4 этапа является выбор номенклатуры СЧАЛ и перечня мероприятий, направленных на их контроль.

• **5 этап:** на основании результатов, полученных на предыдущих этапах, исследовательской груп-

пой формулируются практические рекомендации (краткосрочные, среднесрочные и долгосрочные) по контролю показателей, характеризующих СЧАЛ.

• **6 этап:** подведение итогов, презентация результатов предыдущих этапов в унифицированном и четко сформулированном виде.

Таким образом, проведенный систематический обзор может служить решением одной из подзадач 1 этапа при определении СЧАЛ среди взрослого населения для РФ.

Заключение

Номенклатура СЧАЛ различных стран характеризуется вариабельностью, что обусловлено демографическими, эпидемиологическими, организационными и прочими особенностями. Динамика госпитализаций по поводу СЧАЛ имеет разнонаправленную тенденцию, что связано как с числом состояний, входящих в номенклатуру СЧАЛ той или иной страны, так и с до конца не изученным влиянием различных факторов на показатель. На основании данных проведенного систематического обзора установлено, что в РФ номенклатура СЧАЛ среди взрослого населения не определена.

Полученные в настоящей работе данные могут служить основой для инициирования научного исследования, направленного на формирование отечественной номенклатуры СЧАЛ среди взрослого населения как одного из инструментов комплексной оценки эффективности мероприятий, реализуемых на уровне ПМСП.

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

Литература/References

1. Billings J, Zeitel L, Lukomnik J, et al. Impact of socioeconomic status on hospital use in New York City. *Health Aff.* 1993;12(1):162-73. doi:10.1377/hlthaff.12.1.162.
2. Caminal J, Mundet X, Ponsa JA, et al. Las hospitalizaciones por ambulatory care sensitive conditions: selección del listado de codigos de diagnostico validos para Espana. *Gac Sanit.* 2001;15(2):128-41. doi:10.1016/S0213-9111(01)71532-4.
3. Caminal J, Starfield B, Sanchez E, et al. The role of primary care in preventing ambulatory care sensitive conditions. *Eur J Public Health.* 2004;14(3):246-51. doi:10.1093/eurpub/14.3.246.
4. Purdy S, Griffin T, Salisbury C, et al. Ambulatory care sensitive conditions: terminology and disease coding need to be more specific to aid policy makers and clinicians. *Public Health.* 2009;123(2):169-73. doi:10.1016/j.puhe.2008.11.001.
5. Brown A, Goldacre M, Hicks N, et al. Hospitalization for ambulatory care sensitive conditions: a method for comparative access and quality studies using routinely collected statistics. *Can J Public Heal.* 2001;92(2):155-9. doi:10.1007/BF03404951.
6. Page A, Ambrose S, Glover J, Hetzel D. Atlas of avoidable Hospitalisations in Australia: ambulatory care-sensitive conditions. University of Adelaide; 2007. PHIDU, Adelaide, South Australia. ISBN: 073089588 2 (pbk).
7. Alfradique ME, Bonolo PDF, Dourado I, et al. Internacoes por condições sensíveis a atenção primária: a construção da lista brasileira como ferramenta para medir o desempenho do sistema de saúde (Projeto ICSAP — Brasil). *Cad Saude Publica.* 2009;25(6):1337-49. doi:10.1590/S0102-311X2009000600016.
8. Freund T, Campbell S, Geissler S, et al. Strategies for reducing potentially avoidable hospitalizations for ambulatory care sensitive conditions. *Ann Fam Med.* 2013;11(4):363-70. doi:10.1370/afm.1498.
9. Sundmacher L, Fischbach D, Schuettig W, et al. Which hospitalisations are ambulatory care-sensitive, to what degree, and how could the rates be reduced? Results of a group consensus study in Germany. *Health Policy (New York).* 2015;119(11):1415-23. doi:10.1016/j.healthpol.2015.08.007.
10. Nedel FB, Facchini LA, Bastos JL, et al. Conceptual and methodological aspects in the study of hospitalizations for ambulatory care sensitive conditions. *Cien Saude Colet.* 2011;16(Suppl 1):1145-54. doi:10.1590/S1413-81232011000700046.
11. Solberg LI, Peterson KE, Ellis RW, et al. The Minnesota project: a focused approach to ambulatory quality. *Inquiry.* 1990;27(4):359-67.
12. Weissman JS, Gatsonis C, Epstein AM. Rates of avoidable hospitalization by insurance status in Massachusetts and Maryland. *JAMA.* 1992;268(17):2388-94. doi:10.1001/jama.1992.03490170060026.
13. Carinci F, Gool K, Mainz J, et al. Towards actionable international comparisons of health system performance: expert revision of the OECD framework and quality indicators. *Int J Qual Heal Care.* 2015;27(3):137-46. doi:10.1093/intqhc/mzv004.
14. Gonzalez-Velez AE, Mejia CCC, Eduardo Low Padilla, et al. Ambulatory care sensitive conditions hospitalization for emergencies rates in Colombia. *Rev Saude Publica.* 2019;53:36. doi:10.11606/S1518-8787.2019053000563.
15. Sarmento J, Rocha JVM, Santana R. Defining ambulatory care sensitive conditions for adults in Portugal. *BMC Health Serv. Res.* 2020;20:754. doi:10.1186/s12913-020-05620-9.
16. Egli Y, Desquins B, Seker E, et al. Comparing potentially avoidable hospitalization rates related to ambulatory care sensitive conditions in Switzerland: the need to refine the definition of health conditions and to adjust for population health status. *BMC Health Serv Res.* 2014;20;14:25. doi:10.1186/1472-6963-14-25.
17. Sheridan A, Howell F, Bedford D. Hospitalisations and costs relating to ambulatory care sensitive conditions in Ireland. *Ir J Med Sci.* 2012;181(4):527-33. doi:10.1007/s11845-012-0810-0.
18. Fleetcroft R, Hardcastle A, Steel N, et al. Does practice analysis agree with the ambulatory care sensitive conditions' list of avoidable unplanned admissions: a cross-sectional study in the East of England? *BMJ Open.* 2018;8(4):e020756. doi:10.1136/bmjopen-2017-020756.
19. Weeks WB, Ventelou B, Paraponaris A. Rates of admission for ambulatory care sensitive conditions in France in 2009-2010: trends, geographic variation, costs, and an international comparison. *Eur J Health Econ.* 2016;17(4):453-70. doi:10.1007/s10198-015-0692-y.
20. Bardsley M, Blunt I, Davies S, et al. Is secondary preventive care improving? Observational study of 10-year trends in emergency admissions for conditions amenable to ambulatory care. *BMJ Open.* 2013;3(1):e002007. doi:10.1136/bmjopen-2012-002007.
21. Hone T, Rasella D, Barreto ML, et al. Association between expansion of primary healthcare and racial inequalities in mortality amenable to primary care in Brazil: A national longitudinal analysis. *PLoS Med.* 2017;14(5):e1002306. doi:10.1371/journal.pmed.1002306.
22. Kisely S, Ehrlich C, Kendall E, et al. Using Avoidable Admissions to Measure Quality of Care for Cardiometabolic and Other Physical Comorbidities of Psychiatric Disorders: A Population-Based, Record-Linkage Analysis. *Can J Psychiatry.* 2015;60(11):497-506. doi:10.1177/070674371506001105.
23. Ansari Z, Barbetti T, Carson NJ, et al. The Victorian ambulatory care sensitive conditions study: rural and urban perspectives. *Soz Praventivmed.* 2003;48(1):33-43. doi:10.1007/s000380300004.
24. Rosano A, De Belvis AG, Sferrazza A, et al. Trends in avoidable hospitalization rates in Italy, 2001-2008. *Epidemiol Biostat Public Health.* 2013;10(4):e8817-1-8. doi:10.2427/8817.
25. Niti M, Ng TP. Avoidable hospitalisation rates in Singapore, 1991-1998: assessing trends and inequities of quality in primary care. *J Epidemiol Community Health.* 2003;57(1):17-22. doi:10.1136/jech.57.1.17.
26. Angulo-Pueyo E, Martinez-Lizaga N, Ridao-Lopez M, et al. Trend in potentially avoidable hospitalisations for chronic conditions in Spain. *Gac Sanit.* 2016;30(1):52-4. doi:10.1016/j.gaceta.2015.10.008.
27. Boing AF, Vicenzi RB, Magajewski F, et al. Reduction of ambulatory care sensitive conditions in Brazil between 1998 and 2009. *Rev Saude Publica.* 2012;46(2):359-66. doi:10.1590/S0034-89102012005000011.
28. Thygesen LC, Christiansen T, Garcia-Armesto S, et al. ECHO Consortium Potentially avoidable hospitalizations in five European countries in 2009 and time trends from 2002 to 2009 based on administrative data. *Eur J Public Health.* 2015;25:35-43. doi:10.1093/eurpub/cku227.
29. Dantas I, Santana R, Sarmento J, et al. The impact of multiple chronic diseases on hospitalizations for ambulatory care sensitive conditions. *BMC Health Serv Res.* 2016;16(1):348. doi:10.1186/s12913-016-1584-2.
30. Menec VH, Sirski M, Attawar D, et al. Does continuity of care with a family physician reduce hospitalizations among older adults? *J Heal Serv Res Policy.* 2006;11(4):196-201. doi:10.1258/135581906778476562.

Оценка типичного портрета пациента с фибрилляцией предсердий в российской популяции по данным медицинских регистров. Систематический обзор

Степина Е. В.¹, Марцевич С. Ю.², Лукьянов М. М.², Навасардян А. Р.¹, Меркушева Л. И.³, Окшина Е. Ю.², Драпкина О. М.²

¹АО "Байер". Москва; ²ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ³РГНКЦ, ФГАОУ ВО "РНИМУ им. Н. И. Пирогова" Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Провести сравнительный анализ клинико-анамнестических характеристик пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), включенных в три крупных международных исследования по оценке эффективности и безопасности терапии прямыми оральными антикоагулянтами, на предмет соответствия этих характеристик "портрету" типичного российского пациента с ФП в клинической практике, установленного на основании данных медицинских регистров в Российской Федерации (РФ).

Материал и методы. Для решения поставленной цели проведен систематический обзор научных публикаций. Поиск проводился по базам E-library и Google Scholar. Найдены публикации 8 регистров пациентов с ФП, проведенных в РФ с 2012г по 2023гг, где представлены клинико-анамнестические характеристики пациентов. Все включенные в анализ работы соответствуют общепринятым требованиям к медицинским регистрам. Протокол систематического обзора был заранее зафиксирован в электронной базе PROSPERO (CRD42024512425).

Результаты. Российский пациент с ФП — это пациент с большим числом сердечно-сосудистых патологий и высоким риском тромбозомболических осложнений (ТЭО). Согласно проведенному анализу, портрет пациента с ФП в РФ имеет средний возраст ~70 лет, большинство пациентов имеют в диагнозе артериальную гипертонию, хроническую сердечную недостаточность, от одной трети до половины больных имеют диагноз хронической болезни почек, от 20 до 30% пациентов имеют в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда и каждый пятый пациент — сахарный диабет 2 типа.

Заключение. Во всех странах мира, в т.ч. и РФ, на протяжении многих лет медицинские регистры являются одним из основных источников информации о характеристике пациентов с ФП и течении заболевания. Они могут дополнять имеющиеся данные рандомизированных клинических исследований данными реальной клинической практики. Сопоставление клинико-анамнестических характеристик пациентов в рандомизированных клинических исследованиях прямых оральных антикоагулянтов с характери-

стиками пациентов в регистрах РФ свидетельствует, что пациенты, включенные в исследование ривароксабана ROCKET AF (The Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation), в наибольшей степени соответствовали российским пациентам с ФП.

Ключевые слова: медицинский регистр, фибрилляция предсердий, Российская Федерация, клинико-анамнестические характеристики, систематический обзор.

Отношения и деятельность. Степина Е. В. на момент написания публикации являлась региональным медицинским советником компании АО "Байер". Навасардян А. Р. на момент написания публикации являлся руководителем группы региональных медицинских советников компании АО "Байер". Компания АО "Байер" осуществляла только научную поддержку.

Благодарности. Коллектив авторов выражает благодарность Лукиной Ю. В. за предоставление данных по ТЭО по шкале CHADS₂ регистра АНТЕЙ.

Поступила 09/07-2024

Рецензия получена 19/07-2024

Принята к публикации 04/09-2024



Для цитирования: Степина Е. В., Марцевич С. Ю., Лукьянов М. М., Навасардян А. Р., Меркушева Л. И., Окшина Е. Ю., Драпкина О. М. Оценка типичного портрета пациента с фибрилляцией предсердий в российской популяции по данным медицинских регистров. Систематический обзор. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(9):4109. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4109. EDN MCEYET

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: bk_nar@mail.ru

[Степина Е. В. — к.м.н., региональный медицинский советник, ORCID: 0000-0002-6176-4026, Марцевич С. Ю. — д.м.н., профессор, г.н.с., руководитель отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0002-7717-4362, Лукьянов М. М. — к.м.н., руководитель отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, ORCID: 0000-0002-5784-4525, Навасардян А. Р.* — к.м.н., руководитель группы региональных медицинских советников компании, ORCID: 0000-0002-4022-2981, Меркушева Л. И. — к.м.н., врач-нефролог, гериатр, н.с. лаборатории возрастных метаболических и эндокринных нарушений, ORCID: 0000-0003-2112-9164, Окшина Е. Ю. — к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, ORCID: 0000-0001-7891-3721, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Typical profile of a patient with atrial fibrillation in the Russian population based on medical registries. A systematic review

Stepina E. V.¹, Martsevich S. Yu.², Lukyanov M. M.², Navasardyan A. R.¹, Merkusheva L. I.³, Okshina E. Yu.², Drapkina O. M.²

¹AO Bayer. Moscow; ²National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ³Russian Gerontological Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University. Moscow, Russia

Aim. To compare clinical and anamnestic characteristics of patients with atrial fibrillation (AF) included in three large international studies assessing the efficacy and safety of therapy with direct oral anticoagulants, with the profile of a typical Russian patient with AF in clinical practice, established by medical registries in the Russian Federation (RF).

Material and methods. A systematic review of scientific publications was conducted. The search was conducted in the E-library and Google Scholar databases. Publications from 8 registries of patients with AF, conducted in the Russian Federation from 2012 to 2023, were found, which present the clinical and anamnestic characteristics of patients. All studies included in the analysis meet the generally accepted requirements for medical registries. The systematic review protocol was previously recorded in the PROSPERO electronic database (CRD42024512425).

Results. A Russian patient with AF is a patient with a large number of cardiovascular pathologies and a high risk of thromboembolic events. According to the analysis, Russian patient with AF has an average age of ~70 years. Most patients have a diagnosis of hypertension, heart failure, while from one third to half of patients have a diagnosis of chronic kidney disease. From 20 to 30% of patients have a history of myocardial infarction and every fifth patient has type 2 diabetes.

Conclusion. In all countries around the world, including the Russian Federation, for many years, medical registries have been one of the main sources of information on the characteristics of patients with AF and the disease course. They can supplement the available data from randomized clinical trials with real-world data. Comparison of clinical and anamnestic characteristics of patients in randomized clinical trials of direct oral anticoagulants with characteristics of patients in the Russian registries shows that patients included in the Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF trial) were most similar to Russian patients with AF.

Keywords: medical registry, atrial fibrillation, Russian Federation, clinical and anamnestic characteristics, systematic review.

Relationships and Activities. E. V. Stepina, at the time of writing, was a regional medical adviser to Bayer JSC. Navasardyan A. R. at the time of writing the publication was the head of the group of regional medical advisers of Bayer JSC. Bayer JSC provided only scientific support.

Acknowledgements. The team of authors expresses gratitude to Yu. V. Lukina for providing data on the feasibility study on the CHADS₂ scale of the ANTEY register.

Stepina E. V. ORCID: 0000-0002-6176-4026, Martsevich S. Yu. ORCID: 0000-0002-7717-4362, Lukyanov M. M. ORCID: 0000-0002-5784-4525, Navasardyan A. R.* ORCID: 0000-0002-4022-2981, Merkusheva L. I. ORCID: 0000-0003-2112-9164, Okshina E. Yu. ORCID: 0000-0001-7891-3721, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:

bk_nar@mail.ru

Received: 09/07-2024

Revision Received: 19/07-2024

Accepted: 04/09-2024

For citation: Stepina E. V., Martsevich S. Yu., Lukyanov M. M., Navasardyan A. R., Merkusheva L. I., Okshina E. Yu., Drapkina O. M. Typical profile of a patient with atrial fibrillation in the Russian population based on medical registries. A systematic review. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(9):4109. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4109. EDN MCEYET

ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, РКИ — рандомизированные клинические исследования, СД — сахарный диабет, ТЭО — тромбозмозгочисленные осложнения, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, АНТЕЙ — оценка приверженности к терапии новыми оральными антикоагулянтами у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в рамках амбулаторного регистра, ПРОФИЛЬ — регистр специализированного кардиологического подразделения научно-исследовательского центра, РЕКВАЗА — Регистр КардиоВаскулярных Заболеваний, РЕКВАЗА-ФП — Регистр КардиоВаскулярных Заболеваний — Фибрилляция Предсердий, РЕКУП-ФП — Регистр пациентов с фибрилляцией предсердий в Курской области, ARISTOTLE — Arixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation, CHADS₂ — Congestive Heart failure, Hypertension, Age, Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), CHADS₂-VASc — Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category, GLORIA AF — крупная международная проспективная наблюдательная программа, представляющая собой регистр пациентов с впервые диагностированной ФП, RE-LY — The Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy, ROCKET AF — The Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) вносит существенный вклад в увеличение заболеваемости и смертности, что оказывает негативное влияние как на пациентов и общественное здоровье, так и на экономику здравоохранения [1]. Применение прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) является важным компонентом профилактики инсульта и значительно снижает частоту его возникновения, а также риска смерти у пациентов с ФП [1]. ПОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан и эдоксабан) имеют ряд преимуществ по сравнению с варфарином, что было продемонстрировано в крупных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) [2-5].

РКИ имеют достаточно строгие критерии включения и исключения, что приводит к формиро-

ванию определенной когорты пациентов, изучаемой в РКИ, которая может отличаться от больных в ежедневной практике врача. С точки зрения доказательной медицины результаты, полученные в РКИ, могут быть экстраполированы в первую очередь на тех пациентов, которые участвовали в данном исследовании. Чтобы оценить соответствие изученных в РКИ пациентов с пациентами из реальной клинической практики лучше всего воспользоваться данными медицинских регистров [6]. Медицинский регистр является наиболее эффективным способом изучения "портрета" пациента в клинической практике, в т.ч. пациентов с ФП. Еще в 2015г была проведена работа, где пациенты, включенные в 3 крупных РКИ по изучению ПОАК (на тот момент эдоксабан не был зарегистрирован, на текущий момент препа-

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

- Применение прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) является важным компонентом профилактики инсульта и снижает риск смерти, что было продемонстрировано в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ). С точки зрения доказательной медицины результаты, полученные в РКИ, могут быть экстраполированы в первую очередь на тех пациентов, которые участвовали в данном исследовании.
- В 2015г была проведена работа, где "портрет" пациента с ФП в отечественных исследованиях сравнили с пациентами трех крупных РКИ ПОАК. Выявлено, что российский больной с ФП имеет большое количество сопутствующих патологий и более тяжелое течение ФП, чем пациенты, участвовавшие в вышеуказанных международных исследованиях.

Что добавляют результаты исследования?

- Данная работа является первым систематическим обзором, включившим в себя только регистры пациентов с ФП, что позволяет оценить "портрет" больного с данной нозологией в практике врача в РФ. Обоснованием проведения является появление новых данных российских регистров больных с ФП. В отличие от предыдущей работы 2015г объем данных увеличился в 2,6 раза.

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

- The use of direct oral anticoagulants (DOACs) in patients with atrial fibrillation (AF) is an important component of stroke prevention and reduces the death risk, which has been demonstrated in randomized clinical trials (RCTs). From the point of view of evidence-based medicine, the results obtained in RCTs can be extrapolated primarily to those patients who participated in this study.
- In 2015, a study was conducted where the profile of an AF patient in Russian studies was compared with patients in three large RCTs of DOACs. It was found that a Russian patient with AF has a large number of concomitant pathologies and a more severe course of AF than patients who participated in the above-mentioned international studies.

What might this study add?

- This paper is the first systematic review that included only registries of patients with AF, which makes it possible to assess the profile of an AF patient in the Russian practice. The rationale of this work is the emergence of new data from Russian registries of AF patients. Unlike the previous work of 2015, the volume of data has increased by 2,6 times.

рат зарегистрирован, но отсутствует на российском рынке) сравнивались с пациентами отечественных регистров ФП [6]. Было выявлено, что российский больной с ФП имеет большое количество сопутствующих патологий и более тяжелое течение ФП, чем пациенты, участвовавшие в вышеуказанных международных исследованиях [6]. Однако за последующие годы появились новые данные российских регистров ФП, в т.ч. в других регионах Российской Федерации (РФ). Кроме того, ограничением вышеуказанной публикации было использование данных нескольких регистров, в которые были включены не все пациенты с ФП, а только имевшие сочетание с другой сердечной патологией (перенесенные инфаркт миокарда, мозговой инсульт), которые более корректно исключить из анализа.

Целью настоящего обзора было провести сравнительный анализ клинико-анамнестических характеристик пациентов с ФП, включенных в 3 крупных международных исследования по оценке эффективности и безопасности терапии ПОАК, на предмет соответствия этих характеристик "портрету" типичного российского пациента с ФП в кли-

нической практике, установленному на основании данных медицинских регистров в РФ.

Материал и методы

В связи с тем, что в настоящее время в РФ крупных когортных исследований, изучающих пациентов с ФП в клинической практике, не проводится, выполнен анализ отечественных регистров пациентов с данным нарушением ритма сердца. В базах данных E-library и Google Scholar был проведен поиск статей по следующим ключевым словам: "регистр" (registry), "фибрилляция предсердий" (atrial fibrillation), "ФП" (AF), "Российская Федерация" (Russian Federation), "клинико-анамнестические характеристики" (clinical and anamnestic characteristics). Период поиска был определен датой публикации: 2012–2023гг включительно. Из найденных 224 публикаций, в данный систематический обзор было включено 8 регистров пациентов с ФП, которые соответствовали следующим критериям:

- отвечали основным требованиям организации медицинского регистра [7, 8];
- включали пациентов со всеми формами ФП;
- опубликована полнотекстовая статья в рецензируемом журнале, включённом в перечень Высшей аттестационной комиссии и в ядро Российского индекса научного цитирования;

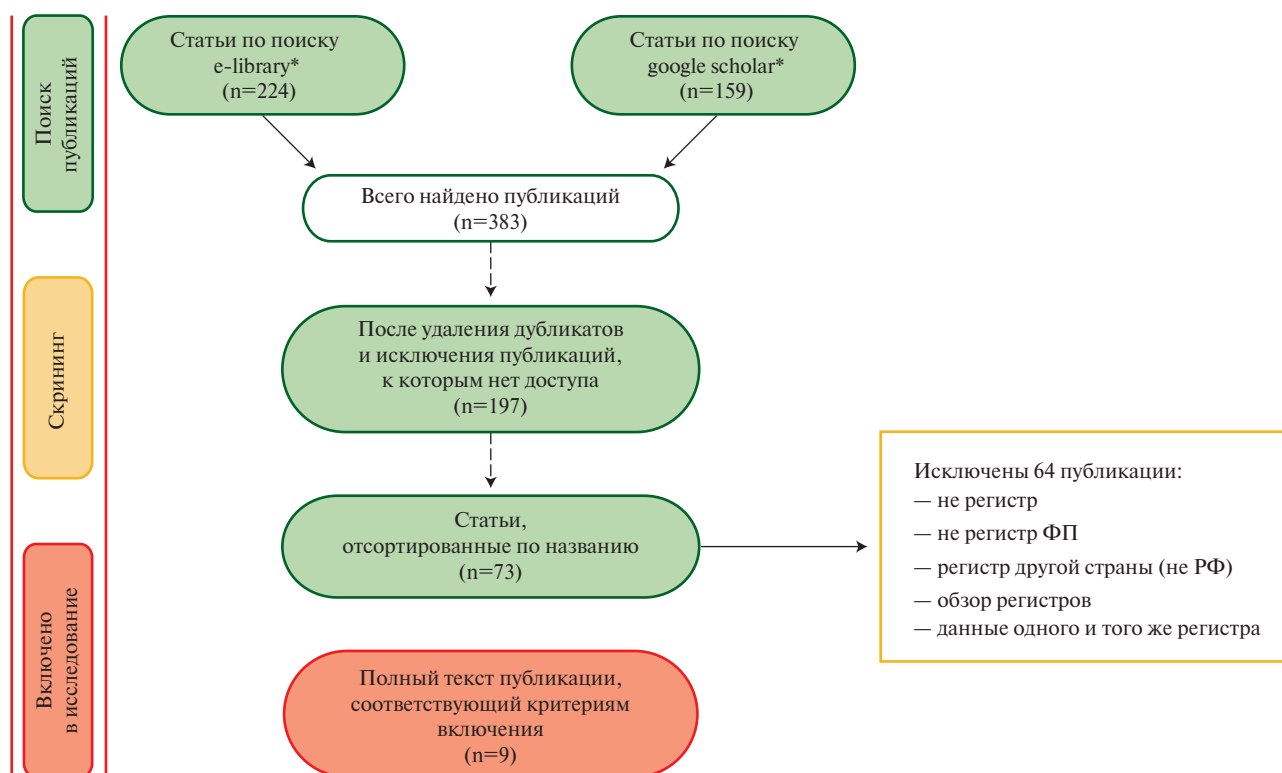


Рис. 1 Дизайн исследования.

Примечание: * — поиск проводили по ключевым словам — регистр, фибрилляция предсердий (ФП), Российская Федерация (РФ), клинико-анамнестические характеристики, дата публикации 2012–2023 гг.

— в публикации представлены клинико-анамнестические характеристики, включенных в регистр пациентов.

В соответствии с рекомендациями PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) протокол исследования был зарегистрирован в регистре PROSPERO (CRD42024512425) [9]. Диаграмма поиска литературы представлена на рисунке 1.

Согласно диаграмме, ряд публикаций был исключен из данного систематического обзора, поскольку в них анализировались пациенты с ФП только в рамках регистров острого коронарного синдрома, хронической сердечной недостаточности (ХСН) и других отдельных вариантов сердечно-сосудистой патологии. В систематический обзор были включены 8 российских регистров пациентов с ФП, из них 4 амбулаторных — РЕКВАЗА (Регистр КардиоВАСкулярных Заболеваний), РЕКВАЗА-ФП (Регистр КардиоВАСкулярных Заболеваний — Фибрилляция Предсердий) Ярославль, исследование АНТЕЙ (Оценка приверженности к терапии новыми оральными антикоагулянтами у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий) в рамках амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ (Регистр специализированного кардиологического подразделения научно-исследовательского центра), РЕКУР-ФП (Регистр пациентов с фибрилляцией предсердий в Курской области), и 4 госпитальных — РЕКВАЗА-ФП Москва, РЕКВАЗА-ФП Тула, РЕКВАЗА-ФП Курск, регистр ФП г. Красноярск [10–17].

Критериям поиска не соответствовал и регистр GLORIA AF (крупная международная проспективная наблюдательная программа, представляющая собой регистр пациентов с впервые диагностированной ФП) [18]. В связи с тем, что целью настоящего систематического обзора

являлась оценка клинико-анамнестических характеристик пациентов с ФП, куда должны входить все пациенты с ФП со всеми имеющимися формами (впервые выявленная ФП, пароксизмальная, персистирующая и постоянная), данные регистра GLORIA AF не были учтены, т.к. в него включались только пациенты с впервые выявленной ФП. Данный факт был принят во внимание, поскольку, как правило, это более молодые и менее коморбидные пациенты.

Среди включенных в анализ регистров, особое внимание заслуживают регистры РЕКВАЗА, созданные в 5 городах (центрах соответствующих регионов России). Самый крупный из всех регистров — РЕКВАЗА-ФП Тула, включающий пациентов с ФП, госпитализированных во все отделения областной больницы. Исследование АНТЕЙ проведено на базе регистра ПРОФИЛЬ и включало только пациентов с ФП. Регистр ПРОФИЛЬ является одноцентровым и включает амбулаторных пациентов, которые посещают специализированное кардиологическое подразделение научно-исследовательского центра в Москве [19].

У авторов регистров отдельно были запрошены данные оценки риска тромбоэмболических осложнений (ТЭО) по шкале CHADS₂ (Congestive Heart failure, Hypertension, Age, Diabetes mellitus, Stroke (2 ball)), т.к. в современных отечественных регистрах ФП риск развития ТЭО оценивался по шкале CHADS₂DS₂-VAsC (Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category), которая ещё не применялась на момент проведения вышеуказанных исследований ПОАК [20]. Авторы регистров РЕКВАЗА представили суммарный показатель CHADS₂ на основа-

Таблица 1

Описание российских регистров пациентов с ФП

Название регистра/авторы	Период включения пациентов	Город	Количество пациентов	Характеристика	Место проведения
1 РЕКВАЗА, Бойцов С. А., Лукьянов М. М., Марцевич С. Ю. и соавт.	март-май 2012г, сентябрь-ноябрь 2012г и январь-февраль 2013г	Рязань	530	амбулаторный	3 поликлиники, г. Рязань
2 РЕКВАЗА-ФП Ярославль, Якусевич В. В., Марцевич С. Ю., Лукьянов М. М. и соавт.	01 января-31 декабря 2013г	Ярославль	404	амбулаторный	2 поликлиники, г. Ярославль
3 АНТЕЙ, Лукина Ю. В., Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П. и соавт.	январь 2014г-август 2015г	Москва	201	исследование в рамках амбулаторного регистра ССЗ ПРОФИЛЬ	Кардиологическое подразделение научно-исследовательского центра
4 РЕКУР-ФП, Польшакова И. Л., Поветкин С. В.	сентябрь 2015г-август 2016г	Курск	896	амбулаторный	7 поликлиник, г. Курск
5 РЕКВАЗА-ФП Москва, Лукьянов М. М., Драпкина О. М. и соавт.	апрель 2013г-март 2014г	Москва	509	госпитальный	Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Министерства здравоохранения Российской Федерации
6 РЕКВАЗА-ФП Тула, Валиахметов М. Н., Гомова Т. А., Лукьянов М. М. и соавт.	2013г	Тула	1225	госпитальный, пациенты с диагнозом ФП в истории болезни	Тульская областная клиническая больница, различные отделения
7 РЕКВАЗА-ФП Курск, Михин В. П., Масленникова Ю. В. и соавт.	июнь 2013г-май 2014г	Курск	502	госпитальный	Курская городская клиническая больница скорой помощи, отделения: кардиологии, неотложной кардиологии, терапии, эндокринологии, неврологии
8 Регистр ФП Красноярск, Тучков А. А., Гоголашвили Н. Г., Яскевич Р. А.	2015-2017гг	Красноярск	562	госпитальный	Кардиологическое отделение клиники Института медицинских проблем Севера

Примечание: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФП — фибрилляция предсердий, АНТЕЙ — оценка приверженности к терапии новыми оральными антикоагулянтами у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в рамках амбулаторного регистра, РЕКВАЗА — Регистр Кардиоваскулярных Заболеваний, РЕКВАЗА-ФП — Регистр Кардиоваскулярных Заболеваний — Фибрилляция Предсердий, РЕКУР-ФП — Регистр пациентов с фибрилляцией предсердий в Курской области, ПРОФИЛЬ — регистр специализированного кардиологического подразделения научно-исследовательского центра.

нии первичных данных всех включенных в эти регистры пациентов.

В связи с тем, что данная публикация является обновлением работы от 2015г, план оценки клиническо-анамнестических характеристик был взят из предшествующей публикации, как и перечень исследований ПОАК — ROCKET AF (The Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) (ривароксабан), RE-LY (The Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) (дабигатран), ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) (апиксабан) [2-4].

Разнородность отобранных для анализа работ не позволила провести сравнительную количественную статистическую оценку с определением значимости различий, поэтому результаты оценивались качественно. В проведении метаанализа (статистического объединения полученных данных) целесообразности не было.

В соответствии с целью работы в настоящем систематическом обзоре не анализировались данные эпидемиологических исследований, поскольку в них была представлена характеристика лиц с ФП в популяции, включая не обращавшихся за медицинской помощью, а в настоящей работе сопоставляются характеристики только тех пациентов, которые за медицинской помощью обращались.

Результаты

Характеристики данных регистров, которые были включены в настоящую работу, представлены в таблице 1.

Пациенты, включенные в РКИ ПОАК, довольно близки по своим клиническо-анамнестическим характеристикам (таблица 2). Тем не менее, из 3-х РКИ с использованием ПОАК при ФП, в ROCKET AF, участвовало наибольшее количество лиц

Таблица 2

Сравнение клинико-анамнестических характеристик пациентов, включенных в российские регистры ФП и данных РКИ

Показатель	Российские регистры ФП								РКИ ПОАК			
	Амбулаторные регистры				Госпитальные регистры				RE-LY	ROCKET AF	ARISTOTLE	
	РЕКВАЗА Рязань	РЕКВАЗА-ФП Ярославль	АНТЕЙ Москва	РЕКУР-ФП Курск	РЕКВАЗА-ФП Москва	РЕКВАЗА-ФП Тула	РЕКВАЗА-ФП Курск	Регистр ФП Красноярск				
	Д 110 мг	Д 150 мг	Р	А								
Количество пациентов, n	530	404	201	896	509	1225	502	562	6015	6076	7131	9120
Демографические данные пациентов												
Средний возраст, годы	72,3±10,1	73,9±11,1	71,1±8,7	69 (62-77)	69,44±11,9	69,6±9,9	70,9±10,3	69 (62-76)	71±9	72±9	73 (65;78)	70 (63;76)
Мужчины, %	33	36,7	58,7	48,6	46,4	47,8	45,8	44,8	64	63	60	64
Сердечно-сосудистые осложнения в анамнезе, %												
МИ/ТИА в анамнезе	14,9	21,5	15,9	12,3	16,9	23,8	28,7	19,4	20	20	54,9	25
ПИКС	20,2	20,3	28,9	22,7	21,2	21,1	30,3	н.д.	17	17	17	15
Сопутствующие заболевания, %												
АГ	98,3	96,3	94,5	91	86,2	87,5	89,4	96,9	79	79	90	87
ХСН	96,8	91,8	49,3	97,7	43,4	81,4	98,2	49,1	32	32	63	36
СД 2 типа	21,1	17,1	29,9	20,2	16,1	19,3	25,3	20,5	23	23	40	25
ХБП	47	18,8	25,4	48,8	30,8	13,5	18,3	н.д.	20%	20,7	15	
Риск ТЭО												
CHADS ₂	2,98±1,07	3,06±1,1	2,0 (1;3)	н.д.	2,19±1,27	2,71±1,18	3,14±1,25	н.д.	2,1±1,1	2,2±1,2	3,0 (3,5)±0,9	2,1±1,1

Примечание: А — апиксaban, АГ — артериальная гипертензия, Д — дабигатран, МИ — мозговой инсульт, н.д. — нет данных, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, Р — ривароксaban, РКИ — рандомизированные клинические исследования, СД — сахарный диабет, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТЭО — тромбозмболические осложнения, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, АНТЕЙ — оценка приверженности к терапии новыми оральными антикоагулянтами у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в рамках амбулаторного регистра, РЕКВАЗА — Регистр Кардиоваскулярных Заболеваний, РЕКВАЗА-ФП — Регистр Кардиоваскулярных Заболеваний — Фибрилляция Предсердий, РЕКУР-ФП — Регистр пациентов с фибрилляцией предсердий в Курской области, ARISTOTLE — Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation, CHADS₂ — Congestive Heart failure, Hypertension, Age, Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), RE-LY — The Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy, ROCKET AF — The Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation.

>75 лет — 43% (для сравнения — 40% в исследовании RE-LY с дабигатраном и 31% в исследовании ARISTOTLE с апиксabanом). Распространенность ХСН в исследованиях ROCKET-AF, RE-LY и ARISTOTLE составляла 63, 32 и 36%; сахарного диабета (СД) 2 типа — 40, 23 и 25%; перенесенного инсульта 54,9, 20 и 25%, соответственно, и, следовательно, средний балл по шкале CHADS₂ был выше в исследовании с ривароксabanом. Медиана составила 3,0 балла, среднее значение — 3,5±0,9, соответственно [2-4].

В настоящее время нет данных о том, что в исследования RE-LY и ARISTOTLE специально включали пациентов с СД 1 типа как отдельную когорту. Большинство исследований по применению

антикоагулянтов при ФП, как правило, объединяют СД в целом, не различая больных с 1 и 2 типом. В исследование ROCKET-AF включали СД обоих типов. Тем не менее, допускаем, что пациентов с СД 1 типа было мало и их количество не внесло значимого результата в структуру пациентов с СД.

Все исследования включали пациентов с хронической болезнью почек (ХБП): в ROCKET AF — 20,7%, в RE-LY — 20% и ARISTOTLE — 15% (таблица 3). Несмотря на то, что показатели схожи между тремя ПОАК, изученность у пациентов с ХБП в исследовательских программах различна. Обращает на себя внимание большая изученность эффективности и безопасности редуцированной дозы ривароксабана в специально заранее запланирован-

Таблица 3

Изученность редуцированной дозы ПОАК в регистрационных РКИ у пациентов с ХБП

	ROCKET AF Ривароксабан	ARISTOTLE Апиксабан	RE-LY Дабигатран
Выделение препарата через почки	35%	25%	80%
Изучение сниженной дозы в отдельной группе согласно протоколу	Да	Да	Нет
Количество включенных пациентов, у которых изучалась сниженная доза, n	1474	428	6015
Доля пациентов с нарушением функции почек, %	21	15	20
Доля пациентов с нарушением функции почек, получавших сниженную дозу прямого ПОАК, %	21	1,6	11

Примечание: ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, РКИ — рандомизированные клинические исследования, ХБП — хроническая болезнь почек, ROCKET AF — The Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation, ARISTOTLE — Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation, RE-LY — The Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy.

ном субанализе (n=1474) у пациентов с клиренсом креатинина по формуле Кокрофта-Голта <50 мл/мин/1,73 м² в исследовании ROCKET AF.

В исследовании ARISTOTLE доля пациентов с ХБП составила 15%, тем не менее редуцированную дозу апиксабана получали <5% пациентов. Для снижения дозы апиксабана необходимо соблюдение 2-х из 3-х критериев: возраст >80 лет, вес <60 кг и уровень креатинина >133 мкмоль/л¹. Большинство пациентов, получавших в исследовании редуцированную дозу препарата, были в возрасте ≥80 лет (4,3%), соответствовали критериями низкой дозы по возрасту и весу (2,7%), и немногие имели все 3 критерия (0,1%). Только 1,5% (n=149) получали сниженную дозу по причине повышения уровня креатинина >133 мкмоль/л.

В исследовании RE-LY пациенты были рандомизированы в группы получавших 150 мг 2 раза/день и 110 мг 2 раза/день и варфарина, без учёта критериев снижения дозы [2]. Ни одно регистрационное исследование ПОАК не включало пациентов с клиренсом креатинина по формуле Кокрофта-Голта <30 мл/мин/1,73 м² (<25 мл/мин/1,73 м² для апиксабана).

В рамках текущей работы был проведен дополнительный анализ первичных данных всех включенных исследований регистров РЕКВАЗА. Всего вошло 3169 пациентов (1365 (43,1%) мужчин), средний возраст составил 70,9±10,7 лет, Средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc составил 4,3±1,7 баллов, средний балл по шкале CHADS₂ — 2,8±1,2 балла.

При сравнении 3-х международных исследований ПОАК, популяция пациентов в исследовании ROCKET-AF отличалась большей коморбидностью и более пожилым возрастом. Клинико-анамнестические данные пациентов, включенных в отечественные регистры ФП и РКИ ПОАК представлены в таблице 2.

Обсуждение

Для практикующих врачей важным является оценка "портрета" пациентов с тем или иным заболеванием. В клинической практике к врачу могут обращаться разные больные, тем не менее, оценка "усредненного" пациента позволяет понять основные тренды заболевания, сопутствующую терапию, клинико-анамнестические характеристики.

Медицинский регистр в отличие от других возможных инструментов (фокус-группы, эпидемиологические исследования и т.д.) позволяет оценить больного именно на момент обращения к врачу. В рамках фокус-групп врачи могут давать социально-ожидаемые результаты [21], а эпидемиологические исследования могут дать "портрет" пациентов с заболеванием на конкретной территории. Иными словами, в медицинских регистрах есть факт обращения за медицинской помощью. Этот факт включает и причины, по которым пациент обратился к врачу, и маршрутизацию пациентов, и другие аспекты регионализации.

Во всех странах мира, в т.ч. РФ, на протяжении многих лет медицинские регистры являются одним из основных источников информации о характеристиках пациентов с ФП и течении заболевания. Регистры могут дополнять имеющиеся данные РКИ сведениями из реальной клинической практики. Учитывая тот факт, что ряд пациентов в РКИ не включаются (не соответствуют критериям включения и/или невключения), оценка профиля эффективности и безопасности лекарственной терапии у них является большой проблемой. Медицинский регистр может выступать одним из немногих инструментов такой оценки.

Тем не менее, на сегодняшний день в РФ не существует крупного регистра ФП, организованного по единому протоколу. Следует отметить регистры РЕКВАЗА и РЕКВАЗА-ФП, которые включают 2 амбулаторных и 3 госпитальных регистра, насчитывают 3169 пациентов с ФП, и содержат наиболее полный объем данных о пациентах с ФП в российской клинической практике.

¹ Summary of product characteristics of ELIQUIS® from 02.08. (In Russ.) Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ЭЛИКВИС® от 02.08.2022.

В настоящем систематическом обзоре, в отличие от публикации авторов от 2015г, была проанализирована существенно большая когорта пациентов с ФП (4829 человек vs 1885, т.е. в 2,6 раза больше), при этом число регионов РФ, представленных регистрами возросло с 4 до 6, а число регистров — с 6 до 8. Кроме того, были исключены из анализа регистры, в которые включалась лишь пациенты с ФП в сочетании с другой сердечно-сосудистой патологией (перенесенные инфаркт миокарда, мозговой инсульт), только с впервые возникшими формами данного нарушения ритма сердца.

В текущей работе показана высокая частота кардиальной коморбидности у российских пациентов с ФП, особенно в амбулаторных регистрах. Чаще всего встречается артериальная гипертензия, её доля составляет >90%, что сопоставимо с РКИ ПОАК. Сочетание ФП и ХСН по данным отечественных регистров колеблется от 43 до 98%, что значительно выше, чем в РКИ RE-LY и ARISTOTLE. Известно, что наличие ХСН может повышать риск развития желудочно-кишечных кровотечений, поскольку приводит к нарушению микроциркуляции, гипоксии, а также к атрофическим изменениям слизистой желудка [22-24].

Самый высокий средний балл по шкале CHADS₂, и, следовательно, риск ТЭО имелся у пациентов в исследовании ROCKET AF, что сопоставимо с данными большинства отечественных регистров ФП.

Таким образом, российский пациент с ФП — это пациент с большим числом сердечно-сосудистых заболеваний, высоким риском ТЭО, причем у каждого пятого пациента имеется СД 2 типа, а от одной трети до половины больных имеют диагноз ХБП.

Результаты настоящего систематического обзора в целом подтверждают заключения работы от 2015г, но значимость исследования и обоснованность выше, поскольку данные получены на большем материале и при более тщательном отборе

регистров для включения в обобщающий и сравнительный анализ.

Ограничения исследования. Остается вероятность, что не все данные были опубликованы и вошли в настоящее исследование. При проведении систематического обзора всегда есть вероятность публикационного смещения (publication bias), когда по тем или иным причинам авторы не публикуют своё исследование.

Заключение

Согласно проведенному сравнительному анализу отечественных регистров, созданных в 6 регионах РФ, для типичного российского пациента с ФП характерны пожилой возраст, высокий риск ТЭО и уровень коморбидности. Учитывая наличие большого числа факторов риска неблагоприятного исхода у российских пациентов с ФП, для антикоагулянтной терапии следует выбирать ПОАК, профиль эффективности и безопасности которого доказан у схожей когорты пациентов в РКИ. Среди рандомизированных исследований ПОАК, представленному описанию в наибольшей степени соответствует когорта пациентов с ФП, изученная в исследовании ривароксабана ROCKET AF. Данный факт позволяет прогнозировать, что профиль эффективности и безопасности ривароксабана, который был продемонстрирован в РКИ, будет сохраняться и у типичных российских пациентов с ФП.

Благодарности. Коллектив авторов выражает благодарность Лукиной Ю. В. за предоставление данных по ТЭО по шкале CHADS₂ регистра АНТЕЙ.

Отношения и деятельность. Степина Е. В. на момент написания публикации являлась региональным медицинским советником компании АО "Байер". Навасардян А. Р. на момент написания публикации являлся руководителем группы региональных медицинских советников компании АО "Байер". Компания АО "Байер" осуществляла только научную поддержку.

Литература/References

1. Joglar JA., Chung MK, Armbruster AL, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS guideline for the diagnosis and management of atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2023;149(1):e1-e156. doi:10.1161/CIR.0000000000001193.
2. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-51. doi:10.1056/NEJMoa0905561.
3. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). Circulation. 2014;130(2):138-46. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005008.
4. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(11):981-92. doi:10.1056/NEJMoa1107039.
5. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2013;369(22):2093-104. doi:10.1056/NEJMoa1310907.
6. Martsevich SYu, Navasardian AR, Zakharova NA, et al. New oral anticoagulants: is that plausible to implement the data from international trials to russian population? Cardiovascular Therapy and Prevention. 2015;14(5):48-52. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Навасардян А. Р., Захарова Н. А. и др. Новые оральные антикоагулянты: можно ли результаты международных контролируемых исследований с этими препаратами переносить на

- российских больных? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015;14(5):48-52. doi:10.15829/1728-8800-2015-5-48-52.
7. Schastlivtsev IV, Navasardyan AR, Lobastov KV. Registers, Their Place in Scientific Hierarchy and Clinical Significance on the Example of the RIETE Register. *Flebologiya*. 2022;16(3):227-37. (In Russ.) Счастливцев И. В., Навасардян А. Р., Лобастов К. В. Регистры, их место в иерархии исследований и значение для клинициста на примере регистра RIETE. *Флебология*. 2022; 16(3):227-37. doi:10.17116/flebo202216031227.
8. Martsevich SYu, Lukina YuV, Kutishenko NP, et al. Guidelines "Medical registries. Role in evidence-based medicine. Recommendations for creation": a brief review. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(6):3615. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П. и др. Краткий обзор методических рекомендаций "Медицинские регистры. Роль в доказательной медицине. Рекомендации по созданию". Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(6): 3615. doi:10.15829/1728-8800-2023-3615.
9. Martsevich SYu, Navasardyan AR, Lobastov KV, et al. Systematic review and meta-analysis: a critical examination of the methodology. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(4):382-97. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Навасардян А. Р., Лобастов К. В. и др. Систематический обзор и мета-анализ: критический взгляд на методологию проведения. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2023;19(4): 382-97. doi:10.20996/1819-6446-2023-2923.
10. Boytsov SA, Loukianov MM, Yakushin SS, et al. Cardiovascular diseases registry (RECVASA): diagnostics, concomitant cardiovascular pathology, comorbidities and treatment in the real outpatient-polyclinic practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):44-50. (In Russ.) Бойцов С. А., Лукьянов М. М., Якушин С. С. и др. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):44-50. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-3-8.
11. Yakusevich VV, Pozdnyakova EM, Yakusevich VVI, et al. An outpatient with atrial fibrillation: key features. The first data of REKVASA FP — Yaroslavl register. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(2):149-52. (In Russ.) Якусевич В. В., Позднякова Е. М., Якусевич В. В. и др. Амбулаторный пациент с фибрилляцией предсердий: основные характеристики. первые данные регистра РЕКВАЗА ФП — Ярославль. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(2): 149-52. doi:10.20996/1819-6446-2015-11-2-149-152.
12. Martsevich SY, Lukina YV, Kutishenko NP, et al. Adherence to Treatment with New Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Patients in Real Clinical Practice (Results of the ANTEY Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(6):864-72. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П. и др. Приверженность к приему новых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике (результаты исследования АНТЕЙ). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(6):864-72. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-6-864-872.
13. Polshakova IL, Povetkin SV Clinical characteristics and analysis of pharmacotherapy of patients with atrial fibrillation and coronary artery disease in outpatient practice according to the data of the study of recurrent AF. *Therapy*. 2021;7(2):50-5. (In Russ.) Польшакова И. Л., Поветкин С. В. Клиническая характеристика и анализ фармакотерапии пациентов с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца в амбулаторной практике по данным исследования РЕКУР-ФП. *Терапия*. 2021;7(2):50-5. doi:10.18565/therapy.2021.2.50-55.
14. Loukianov MM, Martsevich SYu, Drapkina OM, et al. The Therapy with Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation in Outpatient and Hospital Settings (Data from RECVASA Registries). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(4): 538-45. (In Russ.) Лукьянов М. М., Марцевич С. Ю., Драпкина О. М. и др. Терапия оральными антикоагулянтами у больных с фибрилляцией предсердий в амбулаторной и госпитальной медицинской практике (данные регистров РЕКВАЗА). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(4): 538-45. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-538-545.
15. Valiakhmetov MN, Gomova TA, Loukianov MM, et al. Patients with atrial fibrillation in multidisciplinary hospital: structure of hospitalization, concomitant cardiovascular diseases and drug treatment (data of RECVASA AF-Tula registry). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(4):495-505. (In Russ.) Валиахметов М. Н., Гомова Т. А., Лукьянов М. М. и др. Больные с фибрилляцией предсердий в условиях многопрофильного стационара: структура госпитализации, сочетанные сердечно-сосудистые заболевания и медикаментозная терапия (данные регистра РЕКВАЗА ФП-Тула). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(4):495-505. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-4-495-505.
16. Mikhin VP, Maslennikova YuV, Loukianov MM, et al. Structure of mortality and evaluation of death risk in patients with combination of atrial fibrillation and coronary heart disease (RECVASA AF-Kursk registry data). *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2017;(4):35-41. (In Russ.) Михин В. П., Масленникова Ю. В., Лукьянов М. М. и др. Структура смертности и оценка риска смерти у больных с сочетанием фибрилляции предсердий и ишемической болезни сердца (данные регистра РЕКВАЗА ФП-Курск). Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". 2017;(4):35-41. doi:10.21626/vestnik/2017-4/07.
17. Tuchkov AA, Gogolashvili NG, Yaskevich RA. Assessment of Antithrombotic Therapy in Patients with Atrial Fibrillation for 2015-2017 According to the Registry of the Clinic of the Scientific Research Institute of Medical Problems of the North of Krasnoyarsk City. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(1):43-8. (In Russ.) Тучков А. А., Гоголашвили Н. Г., Яскевич Р. А. Оценка динамики анти тромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий в течение 2015-2017 гг. по данным регистра клиники Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера г. Красноярск. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(1): 43-8. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-1-43-48.
18. Shlyakhto EV, Ezhov AV, Zenin SA, et al. Clinical portrait of the atrial fibrillation patient in Russian Federation. data from the global registry GLORIA AF. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(9):21-7. (In Russ.) Шляхто Е. В., Ежов А. В., Зенин С. А. Клинический портрет пациента с фибрилляцией предсердий в российской федерации. Данные глобального регистра GLORIA AF. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(9):21-7.
19. Martsevich SYu, Navasardian AR, Kutishenko NP, et al. Studying atrial fibrillation on the basis of the "PROFILE" registry. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(2):35-9. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Навасардян А. Р., Кутишенко Н. П. и др. Опыт изучения фибрилляции предсердий на базе регистра ПРОФИЛЬ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(2):35-9. doi:10.15829/1728-8800-2014-2-35-39.

20. Sulimov VA, Golicyn SP, Panchenko EP, et al. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Recommendations RSC, RSSA and ACS. Russian Journal of Cardiology. 2013;18(4 S3):1-100. (In Russ.) Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. Российский кардиологический журнал. 2013; 18(4 S3):1-100. EDN: SXRTGB
21. Lobastov KV, Navasardyan AR, Schastlivtsev IV. Treatment and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism in Real Clinical Practice Based on Health Care Professional Survey. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2021;17(3):376-85. (In Russ.) Лобастов К.В., Навасардян А.Р., Счастливцев И.В. Вторичная профилактика венозных тромбозмболических осложнений в реальной клинической практике, по данным анкетирования врачей. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;17(3):376-85. doi: 10.20996/1819-6446-2021-06-01.
22. DiMarco JP, Flaker G, Waldo AL, et al. Factors affecting bleeding risk during anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: Observations from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. Am Heart J. 2005; 149(4):650-6. doi:10.1016/j.ahj.2004.11.015.
23. Schrutka L, Seirer B, Duca F, et al. Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction Are at Risk of Gastrointestinal Bleeding. J Clin Med. 2019;8(8):1240. doi:10.3390/jcm8081240.
24. Matsiras D, Bezati S, Ventoulis I, et al. Gut Failure: A Review of the Pathophysiology and Therapeutic Potentials in the Gut-Heart Axis. J Clin Med. 2023;12(7):2567. doi:10.3390/jcm12072567.

Кардиоонкология: взгляд кардиолога на проблему рентгенэндоваскулярного лечения пациентов с ишемической болезнью сердца и тяжелым стенозом аортального клапана в сочетании со злокачественными новообразованиями (обзор литературы)

Алекян Б. Г.^{1,2}, Гёлецын Л. Г.¹

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского" Минздрава России. Москва;

²ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава России. Москва, Россия

Кардиоонкология — новое направление в медицине, обеспечивающее профилактику развития, диагностику и лечение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО). Распространенность кардиальной патологии у больных со ЗНО оказалась неожиданно высока, при этом только половина больных, имеющих патологию двух систем, направляется на консультацию кардиолога и получает оптимальную медикаментозную терапию. Совпадение факторов риска развития ССЗ и ЗНО позволяет предположить, что эти заболевания имеют общие базовые биологические и молекулярные механизмы развития. Противоопухолевая терапия и лучевая терапия также могут способствовать началу и прогрессированию ССЗ. Диагностика ишемической болезни сердца (ИБС) у больных со ЗНО затруднительна, т.к. у этой группы пациентов типичные ангинозные боли нередко отсутствуют, а наиболее распространенной жалобой является одышка. Рентгенэндоваскулярная коррекция ИБС и тяжелого стеноза аортального клапана может быть эффективным и безопасным методом лечения пациентов с сопутствующими ЗНО, однако, учитывая неоднородность онкологических заболеваний и то, что пациенты с онкопатологией не были включены в большинство рандомизированных исследований, изучающих результаты лечения ССЗ, в этой области требуется проведение дальнейших исследований.

Цель. Анализ литературы по вопросам этиопатогенеза ССЗ у пациентов со ЗНО, анализ особенностей клинической картины ИБС и стеноза аортального клапана у пациентов с онкопатологией и возможностей их коррекции с помощью инновационных рентгенэндоваскулярных технологий.

Заключение. В определении тактики ведения и в лечении столь тяжелых коморбидных пациентов необходимы участие мультидисциплинарной команды и персонифицированный подход к каждому больному.

Ключевые слова: кардиоонкология, злокачественные новообразования, кардиотоксичность, кардиоонкологический синдром, сердечно-сосудистые заболевания, стеноз аортального клапана, ишемическая болезнь сердца, чрескожные коронарные вмешательства, транскатетерная имплантация аортального клапана, рентгенэндоваскулярная хирургия, мультидисциплинарная команда.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 18/05-2024

Рецензия получена 08/07-2024

Принята к публикации 02/09-2024



Для цитирования: Алекян Б. Г., Гёлецын Л. Г. Кардиоонкология: взгляд кардиолога на проблему рентгенэндоваскулярного лечения пациентов с ишемической болезнью сердца и тяжелым стенозом аортального клапана в сочетании со злокачественными новообразованиями (обзор литературы). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(9):4051. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4051. EDN GDXYIO

Cardio-oncology: a cardiologist's view on the problem of endovascular treatment of patients with coronary artery disease and severe aortic valve stenosis combined with cancer: a literature review

Alekyan B. G.^{1,2}, Gyoletsy L. G.¹

¹Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery. Moscow; ²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Moscow, Russia

Cardio-oncology is a new medical direction which is responsible for the prevention of development, diagnosis and treatment of cardiovascular disease (CVD) in patients with cancer. The prevalence of cardiac pathology in cancer patients turned out to be unexpectedly

high, while only half of the patients with pathology of two systems are referred to a cardiologist for consultation and receive optimal therapy. The coincidence of risk factors for CVD and cancer suggests that these diseases have common underlying biological and molecular

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: Lgdocmed@gmail.com

[Алекян Б. Г. — д.м.н., профессор, академик РАН, зам. директора по науке, руководитель Центра рентгенэндоваскулярной хирургии, ORCID: 0000-0001-6509-566X, Гёлецын Л. Г.* — к.м.н., врач-кардиолог отдела рентгенэндоваскулярной хирургии, ORCID: 0000-0002-4023-4317].

mechanisms. Antitumor therapy and radiation therapy can also contribute to the onset and progression of CVD. Diagnosis of coronary artery disease (CAD) in patients with cancer is difficult, since this group of patients often lacks typical angina pain, and the most common complaint is dyspnea. Endovascular surgery for CAD and severe aortic valve stenosis can be an effective and safe method for treating patients with concomitant cancer. However, given the heterogeneity of cancer diseases and the fact that these patients were not included in most randomized trials studying the CVD treatment, further research is required in this area.

Aim. To analyze the literature on the etiopathogenesis of CVD in cancer patients, as well as the clinical features of CAD and aortic valve stenosis in cancer patients and the potential of innovative endovascular technologies.

Conclusion. For management and treatment of such severe comorbid patients, the participation of a multidisciplinary team and a personalized approach to each patient are necessary.

Keywords: cardio-oncology, cancer, cardiotoxicity, cardio-oncology syndrome, cardiovascular diseases, aortic valve stenosis, coronary

artery disease, percutaneous coronary interventions, transcatheter aortic valve implantation, endovascular surgery, multidisciplinary team.

Relationships and Activities: none.

Alekyan B. G. ORCID: 0000-0001-6509-566X, Gyoletsyana L. G.* ORCID: 0000-0002-4023-4317.

*Corresponding author: Lgdocmed@gmail.com

Received: 18/05-2024

Revision Received: 08/07-2024

Accepted: 02/09-2024

For citation: Alekyan B. G., Gyoletsyana L. G. Cardio-oncology: a cardiologist's view on the problem of endovascular treatment of patients with coronary artery disease and severe aortic valve stenosis combined with cancer: a literature review. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(9):4051. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4051. EDN GDXYIO

АГ — артериальная гипертензия, АК — аортальный клапан, ДААТ — двойная антиагрегантная терапия, ДИ — доверительный интервал, ЗНО — злокачественные новообразования, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КОС — кардиоонкологический синдром, ОКС — острый коронарный синдром, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТИАК — транскатетерная имплантация аортального клапана, ЧКВ — чрескожные коронарные вмешательства, HR — hazard ratio (отношение рисков), OR — odds ratio (отношение шансов), RR — relative risk (относительный риск).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Кардиоонкология — новое направление в медицине, которое ответственно за профилактику, выявление и лечение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО).
- Совпадение факторов риска и мер профилактики ССЗ и ЗНО предполагает, что эти заболевания могут иметь общие механизмы этиопатогенеза.
- Распространенность ССЗ у пациентов с онкопатологией высока.

Что добавляют результаты исследования?

- Различные аспекты взаимосвязей между ЗНО и ССЗ представлены пятью кардиоонкологическими синдромами.
- Диагностика ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов со ЗНО является непростой задачей, т.к. в этой группе больных нередко встречается атипичная клиника или бессимптомная ишемия.
- Чрескожные коронарные вмешательства и транскатетерная имплантация аортального клапана могут быть эффективными методами коррекции ИБС и стеноза аортального клапана у пациентов со ЗНО, но в этой области требуется проведение дополнительных исследований.
- В определении тактики ведения и в лечении пациентов с ССЗ и онкопатологией необходимы персонализированный подход и участие мультидисциплинарной команды.

Key messages

What is already known about the subject?

- Cardio-oncology is a new direction in medicine, which is responsible for the prevention, detection and treatment of cardiovascular disease (CVD) in patients with cancer.
- The coincidence of risk factors and prevention measures of CVD and cancer suggests that these diseases may have common etiopathogenesis mechanisms.
- The prevalence of CVD in cancer patients is high.

What might this study add?

- Various aspects of the relationship between cancer and CVD are represented by five cardio-oncology syndromes.
- Diagnosis of coronary artery disease (CAD) in patients with cancer is a difficult task, since atypical clinical performance or asymptomatic ischemia is often encountered in this group of patients.
- Percutaneous coronary interventions and transcatheter aortic valve implantation can be effective methods for treating CAD and aortic valve stenosis in cancer patients, but additional research is needed in this area.
- A personalized approach and participation of a multidisciplinary team are necessary in determining the management strategy in patients with CVD and cancer.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и злокачественные новообразования (ЗНО) на протяжении десятилетий занимают лидирующие места в структуре заболеваемости и смертности населения развитых стран¹ [1]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в 2022г общее количество новых случаев ЗНО составило 19,9 млн, а количество летальных исходов — 9,7 млн¹ [2].

В 2022г в Российской Федерации впервые выявлено 624835 случаев ЗНО, с приростом данного показателя по сравнению с 2021г на 7,6% [3]. По данным Росстата² в 2022г ССЗ являлись причиной летального исхода среди трудоспособного населения у 32,6% мужчин и 23,3% женщин, а онкологические — у 11,9 и 20,8%, соответственно.

Согласно данным исследований >40% пациентов со ЗНО легких, 35% со ЗНО почек, 33% с гемобластомами, 25% со ЗНО толстой кишки, 20% со ЗНО молочной железы имели сопутствующие ССЗ. При этом только половина из них была направлена к кардиологу и получала оптимальную медикаментозную терапию [4, 5].

Одной из частых сопутствующих патологий при онкологических заболеваниях является артериальная гипертензия (АГ). Кроме того, у пациентов с онкологическими заболеваниями отмечены повышенные риски развития внезапной остановки сердца, инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, аритмии, сердечной недостаточности, перикардита, патологии клапанов сердца и тромбоза глубоких вен [6]. По данным Кушнарева Е.А. и др. (2021) [7], среди 112 больных онкологического профиля, получавших терапию Checkpoint-ингибиторами в стационарах Санкт-Петербурга по поводу ЗНО различных органов и систем, у 69,6% до старта противоопухолевого лечения имелись известные ССЗ и/или факторы риска в анамнезе. Среди наиболее часто встречающихся коморбидных состояний были: АГ — 58,9%, ишемическая болезнь сердца (ИБС) — 36,6%, хроническая сердечная недостаточность — 24,1%.

Цель настоящего обзора — анализ литературы по вопросам этиопатогенеза и особенностям клинической картины ИБС и тяжелого стеноза аортального клапана (АК) у пациентов со ЗНО, а также анализ возможностей их коррекции с помощью инновационных рентгенэндоваскулярных технологий.

Методологические подходы

Поиск литературных источников проведен по заголовкам, содержанию аннотаций, ключевым

словам в системах индексирования научных публикаций E-library, PubMed, Google Scholar, Web of Science и библиотеке журналов по кардиологии и сердечно-сосудистой медицине cardiojournal.online. Поисковыми запросами были ключевые слова и выражения: кардиоонкология, ЗНО, рак, кардиотоксичность, ИБС, ССЗ, стеноз АК, транскатетерная имплантация АК (ТИАК), чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ).

Поиск вели по 3 направлениям: ССЗ у пациентов с онкологическими заболеваниями; ИБС, ЧКВ у пациентов со ЗНО и стенозом АК, ТИАК у пациентов со ЗНО. Глубина поиска составила 10 лет, за исключением отдельных работ, представляющих научно-историческое значение.

Результаты

Для решения проблем возрастающей распространенности ССЗ среди больных с онкопатологией и в связи с возникшей необходимостью многопрофильного сотрудничества специалистов, несколько лет назад было сформировано новое направление в медицине — кардиоонкология, которое, благодаря формированию рабочих групп почти во всех национальных и международных кардиологических обществах, активно развивается.

В 2022г опубликованы первые клинические рекомендации Европейского общества кардиологов по кардиоонкологии, направленные на помощь специалистам, курирующим больных до, во время и после лечения ЗНО. В этой области медицины имеется ограниченное количество публикаций и там, где доказательств недостаточно, необходимо ориентироваться на мнение экспертов [8, 9].

Целью кардиоонкологической службы является обеспечение оптимальной научно-обоснованной своевременной помощи онкологическим больным ССЗ, направленной как на лечение, так и на профилактику их развития [8, 10].

Важности и значимости своевременного лечения онкопатологии был посвящен метаанализ, проведенный Hanna TP, et al. (2020) [11]. На основании результатов 34 исследований, изучающих влияние задержки начала терапии онкологических заболеваний на летальность, было продемонстрировано, что 4-недельная отсрочка в лечении связана с увеличением риска смерти при всех наиболее распространенных формах ЗНО. Авторы отметили, что задержки в лечении ЗНО могут быть вызваны факторами, связанными с онкологическим заболеванием (необходимость в дополнительных исследованиях и пр.); с пациент-ассоциированными факторами (оценка кардиального статуса и пр.) или с системными факторами, как например, ожидание даты операции, установки венозной порт-системы или консультаций профильных специалистов. Основной целью исследователей было привлечение вни-

¹ World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Cancer today. <https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/tables?mode=population>.

² Здравоохранение в России. 2023: Стат.сб./Росстат. М., 2023. 179 с. УДК 31:614(470) БК 65.051.5(2Рос) 3-46. <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2023.pdf>.

мания к необходимости минимизации задержек на системном уровне.

Широкое распространение ССЗ у пациентов с онкологическими заболеваниями, совпадение факторов риска и мер по профилактике их развития, позволяет полагать, что эти, казалось бы, разные заболевания, имеют некоторые общие базовые биологические и молекулярные механизмы развития. Различные аспекты взаимосвязей ЗНО и ССЗ были изучены de Boer RA, et al. (2021) [12] и выделены в 5 кардиоонкологических синдромов (КОС).

Классификация КОС

КОС I типа характеризуется механизмами, при которых внезапное начало или прогрессирование ЗНО может привести к развитию сердечно-сосудистой патологии [12]. Так, например, у пациентов с недавно диагностированным ЗНО, риск ИМ и ишемического инсульта > в 2-3 раза по сравнению с пациентами без сопутствующего онкологического диагноза [13]. КОС I типа основывается на нескольких механизмах, к которым можно отнести повышенные, в зависимости от вида ЗНО, риски развития артериальных и венозных тромбозов и тромбоэмболий [13]. В частности, ЗНО легких, желудка и поджелудочной железы демонстрируют наиболее высокий риск их развития. Есть предположение, что опухолевые клетки имеют тканевые факторы, способные связываться с факторами свертывания крови. Одновременно с этим раковые клетки продуцируют воспалительные цитокины и раковые прокоагулянты [14]. Также у больных со ЗНО часто встречаются лимфоцитоз, нейтрофилез и тромбоцитоз. Указанные аспекты ответственны за активацию каскада свертывания, стимулирование активации тромбоцитов и определяют про-тромботический статус пациентов со ЗНО [12, 15].

КОС II типа обусловлен механизмами, с помощью которых лечение ЗНО может приводить к развитию острых или хронических ССЗ, и включает раздел, занимающийся кардиоваскулотоксичностью противоопухолевой терапии [12, 16].

Современная терапия ЗНО, позволившая за последние 40 лет значительно увеличить 10-летнюю выживаемость пациентов с различными онкологическими заболеваниями, оказывает негативное влияние на сердечно-сосудистую систему: способствует развитию АГ, фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности, прогрессированию стенокардии, развитию ИМ, а также проявлению клиники ИБС у пациентов, ранее не имеющих ее признаков [8, 17, 18].

К препаратам, используемым в противоопухолевом лечении, которые могут вызывать ишемию, относятся фторпиримидины: 5-фторурацил, капецитабин, гемцитабин; платиновые компоненты (цисплатин); препараты таргетной и иммунной терапии ингибиторы фактора роста сосудистого

эндотелия (иVEGF): бевацизумаб, сорафениб, сунитиниб, антимикротубулярные средства. Механизмы, с помощью которых эти препараты вызывают ишемию миокарда, различны и варьируются от прямого вазоспастического ответа на повреждение эндотелия, острого артериального тромбоза до изменений метаболизма липидов и последующего преждевременного развития атеросклероза [8].

Проведение лучевой терапии ассоциировано с повреждением эндотелия сосудов и клапанов сердца, что приводит к повышению среднесрочных и долгосрочных рисков развития ИБС, атеросклероза магистральных и периферических артерий, а также клапанных пороков сердца [4, 8, 18].

КОС III типа характеризуется развитием у пациентов с ССЗ проонкогенной среды, связанной с высоким уровнем окислительного стресса, высвобождением кардиокинов и др. [12]. Новые эпидемиологические данные свидетельствуют о повышенном риске развития ЗНО у пациентов с распространенными ССЗ по сравнению с пациентами без кардиальной патологии. Датские ученые Malmberg M, et al. (2018) [19], анализируя данные общенационального когортного исследования, выявили увеличение частоты развития ЗНО в течение 1 года после перенесенного ИМ. Трехкратное увеличение частоты развития ЗНО в период наблюдения до 17 лет после острого коронарного синдрома (ОКС) по сравнению с общей популяцией было выявлено Berton G, et al. (2018) [12, 20].

КОС IV типа связан со стимулированием развития или с выявлением ЗНО на фоне терапии ССЗ или проведения диагностических процедур. К этому типу КОС относится выявление ЗНО при компьютерной томографии с контрастированием, выполняемой для определения возможности проведения ТИАК у пациентов со стенозом АК [12, 21].

КОС V типа характеризуется факторами, вызывающими системную и генетическую предрасположенность как к ССЗ, так и к ЗНО [12]. В этом разделе изучают вопросы, касающиеся общих для новообразований и ССЗ факторов риска. Значительную роль в этом может играть хроническое малоинтенсивное системное воспаление, поскольку оно способствует развитию обоих заболеваний и возникает при употреблении табака и алкоголя, при несбалансированном питании, недостаточной физической активности, а также при ожирении, сахарном диабете, дислипидемии [10, 22, 23].

В настоящее время также изучаются вопросы влияния социальных детерминант здоровья на заболеваемость, прогноз и результаты лечения ССЗ и онкологических заболеваний [22].

Таким образом, общность факторов риска и механизмов развития ССЗ и онкопатологии, тенденции старения населения, а также появление новых технологий в диагностике и лечении приводят

к тому, что ежегодно все чаще кардиологи, кардио- и рентгенэндоваскулярные хирурги, онкологи сталкиваются с пациентами с наличием как онкологической, так и кардиальной патологии.

ИБС у пациентов с онкологическими заболеваниями: особенности клинической картины

Среди ССЗ, встречающихся у пациентов с онкопатологией или развивающихся на фоне противоопухолевой терапии, отдельно можно выделить ИБС и стеноз АК, коррекция которых возможна с помощью рентгенэндоваскулярных технологий.

Диагностика ИБС у пациентов со ЗНО требует особого внимания. Клинические проявления хронического коронарного синдрома у пациентов с сопутствующими ЗНО часто атипичны и характеризуются широким спектром неангинозных симптомов или бессимптомной ишемией [22]. Согласно данным Давыдова М. И. и др. (2009) [24], в группе 500 больных со ЗНО и с сопутствующей ИБС безболевая ишемия миокарда была у 30,5% пациентов, а у 34,8% больных ИБС была диагностирована впервые при обследовании по поводу онкопатологии. В группе из 41 пациента с ИБС в сочетании с онкопатологией, по данным Никитиной Т. Г. и др. (2016) [25], безболевая форма ишемии миокарда имела место у 24,3% больных.

Даже при ОКС у этой группы пациентов типичная ангинозная боль нередко отсутствует. Лишь 30,3% больных со ЗНО при ИМ испытывают боль в грудной клетке, а основным клиническим проявлением ишемии в этой группе пациентов является одышка, встречающаяся у 44% пациентов. Отсутствие ангинозных болей нередко обусловлено нейротоксичностью противоопухолевой или лучевой терапии, а также применением в лечении онкологического заболевания анальгетиков [26]. Поэтому при появлении одышки у больных со ЗНО следует уделить особое внимание скринингу ИБС. Атипичная клиника или бессимптомная ИБС представляют собой серьезную проблему при диагностике коронарной болезни у пациентов с онкопатологией, что требует более детального обследования для выявления ишемии. Также необходимо учитывать, что противоопухолевая терапия вызывает не только повреждение коронарных артерий, но и дисфункцию их микроциркуляторного русла [27]. При наличии у больных со ЗНО типичной стенокардии и при отсутствии поражения коронарных артерий по данным коронарографии или компьютерной ангиографии ряд авторов отмечает необходимость измерения индекса микроциркуляторной резистентности или выполнение контрастной эхокардиографии [28], позволяющих оптимизировать медикаментозную терапию. Примерно в 10% случаев развития ОКС у пациентов с онкологическими заболеваниями, получающих противоопухолевую терапию, диагностируется кардиомиопатия такоцубо, раннее выявление

которой может предотвратить риск кровотечения, вызванного антитромботическим лечением [29].

ЧКВ у пациентов с онкологическими заболеваниями

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, ведение хронического коронарного синдрома у пациентов со ЗНО проводится по общим правилам для пациентов с ИБС. Однако тактику лечения больных с двумя конкурирующими заболеваниями необходимо обсуждать междисциплинарной командой с участием онколога, кардиолога, кардиохирурга и рентгенэндоваскулярного хирурга [8, 17].

В мировой клинической практике превалирующее количество прямых реваскуляризаций миокарда выполняются с использованием рентгенэндоваскулярных технологий.

При анализе данных Общенациональной базы пролеченных больных США, включающей >6 млн пациентов, перенесших ЧКВ в период с 2004 по 2014гг, Potts J, et al. (2019) [30] установили, что сопутствующие ЗНО на момент выполнения рентгенэндоваскулярного вмешательства были у 1,8% пациентов, а 5,8% больных имели ЗНО в анамнезе. Наиболее распространенными ЗНО были онкопатология предстательной железы, молочной железы, кишечника и легких. Пациенты с сопутствующими ЗНО легких на момент ЧКВ имели более высокий показатель госпитальной летальности (OR (odds ratio — отношение шансов) 2,81, 95% доверительный интервал (ДИ): 2,37-3,34) и большее количество любых осложнений (OR 1,21, 95% ДИ: 1,10-1,36) по сравнению с пациентами без онкологических заболеваний. Наличие онкологического заболевания легких в анамнезе также было связано с увеличением рисков госпитальной летальности при ЧКВ (OR 1,65, 95% ДИ: 1,32-2,05). Наличие ЗНО толстого кишечника на момент выполнения ЧКВ было ассоциировано с развитием любых осложнений (OR 2,17, 95% ДИ: 1,90-2,48) и кровотечений (OR 3,65, 95% ДИ: 3,07-4,35), но не влияло на риск смерти (OR 1,39, 95% ДИ: 0,99-1,95). Сопутствующая онкопатология молочной железы при ЧКВ не была достоверно связана ни с госпитальной летальностью, ни с каким-либо из изученных осложнений, а наличие у пациента ЗНО предстательной железы было ассоциировано только с повышенным риском кровотечения (OR 1,41, 95% ДИ: 1,20-1,65). Необходимо отметить, что в когорте больных с ОКС и сопутствующими ЗНО частота выполнения ЧКВ и назначения оптимальной медикаментозной терапии была ниже по сравнению с пациентами без сопутствующих ЗНО; кроме того, в этой группе больных чаще были использованы голуметаллические стенты [30, 31].

Риски развития сердечно-сосудистых событий и кровотечений в течение 1 года после эндо-

васкулярной реваскуляризации миокарда у пациентов с ИБС и ЗНО были изучены Ueki Ya, et al. (2019) [32] на основании данных Бернского регистра ЧКВ 2009-2017гг. Среди 13647 больных онкологическими заболеваниями имели место у 1368 (10,0%) пациентов, 179 (13,1%) из них получали противоопухолевую терапию. Наиболее распространёнными были ЗНО предстательной железы, желудочно-кишечного тракта и гемобластозы. За период наблюдения у пациентов со ЗНО, по сравнению с пациентами без онкопатологии, достоверных различий в развитии нежелательных ишемических событий, связанных с имплантированным стентом (ИМ в целевом сосуде, повторная реваскуляризация миокарда в целевом сосуде), получено не было (11,5 vs 10,2%; HR (hazard ratio — отношение рисков): 1,18; 95% ДИ: 0,93-1,50; $p=0,181$), тогда как частота развития кровотечений (8,0 vs 6,0%; $p=0,026$), кардиальная летальность (6,8 vs 4,5%; $p=0,010$), летальность от всех причин (12,6 vs 6,8%; HR: 2,03; 95% ДИ: 1,55-2,65; $p<0,001$) у пациентов с онкопатологией были выше.

Результатам ЧКВ у пациентов со ЗНО был посвящен метаанализ, проведенный Quintana RA, et al. (2020г) [33]. В группе пациентов с онкологическими заболеваниями в сроки 1 мес. после ЧКВ был выше риск смерти от всех причин — RR (relative risk — относительный риск) 2,01 (1,24-3,27; $p=0,005$) и риск смерти, не связанной с ССЗ, — RR 6,87 (3,10-15,21; $p\leq 0,001$), но достоверных различий в риске сердечно-сосудистой смерти не было.

Ранним результатам ЧКВ у пациентов с онкопатологией также был посвящен метаанализ, проведенный Balakrishna AM, et al. (2022) [34]. В этом исследовании в общей группе больных с онкологическими заболеваниями без дифференциации активности онкопроцесса на момент ЧКВ и наличие ЗНО в анамнезе были зарегистрированы повышенные риски смерти в стационаре как от всех причин (RR 1,89; 95% ДИ: 1,33-2,70; $p=0,0004$), так и сердечно-сосудистой (RR 2,21; 95% ДИ: 1,19-4,08; $p=0,01$). Также у пациентов со ЗНО были выше риски периперационной трансфузии препаратов крови (RR 1,73; 95% ДИ: 1,02-2,95; $p=0,04$).

Современные данные подтверждают возможность уменьшения длительности приема двойной антиагрегантной терапии (ДААТ) у пациентов с высоким риском кровотечений [35]. Влияние сокращения сроков приема ДААТ после ЧКВ на результаты лечения пациентов высокого риска кровотечений без онкопатологии и с сопутствующими ЗНО было изучено Campos SM, et al. (2024) [36] на основании данных мультицентровых исследований. У пациентов с сопутствующей онкопатологией было зарегистрировано большее количество кровотечений, которые развивались в основном после прекращения приема ДААТ. Также в группе

пациентов высокого риска кровотечений со ЗНО был более высокий риск смерти от всех причин. ЗНО были независимыми предикторами неблагоприятных клинических событий ($p=0,005$) и серьезных кровотечений ($p=0,03$). Но в то же время различий между двумя группами в частоте развития ИМ, тромбоза стента или повторной реваскуляризации не было. Авторы подчеркнули необходимость в тщательной персонифицированной стратификации рисков осложнений у пациентов этих групп.

Большинство исследователей отмечают необходимость персонифицированного подхода при ведении пациентов со ЗНО и ССЗ, которое должно проводиться с участием мультидисциплинарной команды [22, 33, 34].

Результаты ретгенэндоваскулярной коррекции ИБС, выполненной у пациентов перед лечением ЗНО были изучены в работе Никитиной Т. Г. и др. (2016) [25]. В исследовании 41 пациенту первым этапом было выполнено стентирование коронарных артерий (48,8% — полная реваскуляризация, 51,2% — неполная реваскуляризация), что позволило вторым этапом выполнить лечение онкологического заболевания: хирургическое лечение и/или проведение химиотерапии, лучевой терапии. При хирургическом лечении ЗНО ($n=23$) у всех пациентов было отмечено гладкое течение периперационного периода. Не было зарегистрировано ни одного случая интраоперационной и госпитальной летальности при проведении обоих этапов лечения. За весь период наблюдения не было зарегистрировано ни одного летального исхода по причине острого коронарного события. Летальность в течение 5 лет составила 22%: 5 (12,2%) пациентов умерли от онкопатологии в 1-й год после ЧКВ и еще 4 (9,8%) — в отдаленные сроки. У 96,9% пациентов были получены хорошие показатели качества жизни в отдаленном периоде наблюдения.

Необходимо отметить, что большинство метаанализов, изучающих результаты рентгенэндоваскулярной реваскуляризации миокарда у пациентов с онкологическими заболеваниями, опираются на данные ЧКВ, выполненных >10 лет назад, когда в широкую практику не были внедрены методы внутрисосудистой визуализации и функциональной оценки коронарного кровообращения.

Для исключения необоснованного проведения ЧКВ (при пограничных стенозах венечных артерий) за последние годы рекомендовано внутрикоронарное измерение фракционного или моментального резервов кровотока; а для обеспечения оптимальной имплантации стента и во избежание тромботических осложнений предпочтительно использование внутрисосудистого ультразвукового исследования и оптической когерентной томографии [37, 38].

При проведении планового ЧКВ у пациентов с онкопатологией с целью снижения рисков кро-

вотечений предпочтительна имплантация современных стентов (например, ультратонких стентов, стентов с биоразлагаемыми полимерами, стентов с лекарственным покрытием без полимеров или биорезорбируемых стентов); рекомендован персонализированный подход к определению длительности приема ДААТ с укорочением ее сроков в зависимости от типа и стадии онкопроцесса, от рисков ишемических осложнений и кровотечения, а также от последующей терапии онкологического заболевания. Для пациентов, нуждающихся в постоянном приеме антикоагулянтной терапии, после ЧКВ с целью снижения рисков кровотечений рекомендовано сокращение сроков приема тройной антитромботической терапии либо отказ от нее в пользу двойной антитромботической терапии [8, 31, 35, 37, 38].

Одной из важных проблем ЧКВ и назначения ДААТ у больных с онкопатологией является наличие у них анемии и тромбоцитопении, нередко требующих участия в ведении пациентов гематологов и трансфузиологов. У 10% больных со ЗНО количество тромбоцитов $<100000/\text{мкл}$. Тромбоцитопения у больных с онкологическими заболеваниями увеличивает риск кровотечения, но не снижает повышенный риск тромбоза. Клинические данные показывают, что определяющим фактором является функция тромбоцитов, а не их количество [37].

Консенсус экспертов Американского общества сердечно-сосудистой ангиографии и интервенции (SCAI — Society for Cardiovascular Angiography and Interventions) [37], а также согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии [17] определяет возможность назначения ацетилсалициловой кислоты при уровне тромбоцитов $>10000/\text{мкл}$; ДААТ клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой — при уровне тромбоцитов $>30000\text{--}50000/\text{мкл}$. У пациентов с уровнем тромбоцитов $<50000/\text{мкл}$ назначение прасугрела и тикагрелора не рекомендовано [17, 37]. В условиях тромбоцитопении для оценки безопасности проведения ЧКВ может быть полезна тромбоэластограмма [37].

Длительность ДААТ после ЧКВ определяется видом имплантированного стента. При этом необходимо учитывать, что у пациентов, получающих противоопухолевое лечение, влияние химиотерапии на эндотелизаацию стентов и риски их тромбоза изучены недостаточно [17].

Во время ЧКВ у пациентов с уровнем тромбоцитов $<50000/\text{мкл}$ рекомендовано использовать начальную сниженную дозу гепарина (30–50 Ед/кг) с контролем системы гемостаза и, при необходимости, провести коррекцию дозы; стандартная доза гепарина (50–70 Ед/кг) может быть использована при уровне тромбоцитов $>50000/\text{мкл}$ [37].

Нередко наличие у одного пациента двух конкурирующих заболеваний требует одномоментного лечения обеих нозологий в условиях многопрофильной клиники.

В ФГБУ "НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского" МЗ РФ [39] изучены результаты лечения 74 пациентов со ЗНО в сочетании с ИБС, которым мультидисциплинарный консилиум на основании тяжести поражения коронарного русла, вида и стадии онкологического процесса определял тактику и этапность лечения. Было выделено 3 группы больных: группа 1 ($n=39$) — этапное лечение (первым этапом выполнение ЧКВ, вторым — хирургическое лечение онкологического заболевания); группа 2 ($n=14$) — этапное лечение (первым этапом выполнение хирургического лечения ЗНО, вторым — ЧКВ); группа 3 ($n=21$) — последовательное выполнение в течение одного дня ЧКВ и незамедлительно выполнение открытого хирургического вмешательства по поводу ЗНО. В группу 3 ($n=21$) входили пациенты с тяжелым поражением коронарных артерий (из них 57,1% имели 3-сосудистое поражение, 19% — поражение ствола левой коронарной артерии) и с онкологическим заболеванием, которое требовало скорейшего радикального лечения в связи с наличием кровоточащей опухоли или с крайне высоким риском прогрессирования рака, что могло привести к развитию нерезектабельной опухоли или появлению отдаленных метастазов в случае отсрочки лечения онкопатологии на 1 мес. Антиагрегантная терапия у пациентов высокого риска кровотечений начиналась за 2 ч до ЧКВ. В течение госпитального периода у 74 пациентов было зарегистрировано 3 (4,0%) летальных исхода, развившихся после хирургического лечения ЗНО: 2 — в группе 1, 1 — в группе 3. В группе 1 причиной летального исхода у 1 (2,6%) пациента явилось массивное кровотечение после резекции почки, при этом необходимо отметить, что на момент операции пациент уже не принимал ДААТ и получал монотерапию кардиальной формой ацетилсалициловой кислоты; причиной летальных исходов у двух других больных была полиорганная недостаточность на фоне инфекционных осложнений. Кровотечения, не угрожающие жизни, после хирургического лечения ЗНО были зарегистрированы у 6 (8,1%) пациентов: у 1 (2,6%) — в группе 1, у 1 (7,1%) — в группе 2, а также у 4 (19,0%) — в группе 3. У 1 (2,6%) пациента из группы 1 отмечен острый ИМ ввиду острого тромбоза стента, потребовавший повторного проведения успешного ЧКВ. Из Центра в удовлетворительном состоянии был выписан 71 (96%) пациент [39]. В отдаленные сроки было выявлено 15 (25,4%) летальных исходов, 11 (18,7%) — были связаны с прогрессированием онкопатологии и только 1 (1,7%) — с сердечно-сосудистым событием (острое нарушение мозго-

вого кровообращения по геморрагическому типу). В отдаленном периоде не было зафиксировано ни одного летального исхода от ИМ, что подтверждает важность и целесообразность выполнения реваскуляризации миокарда у пациентов со ЗНО и со значимым поражением коронарных артерий. Острый ИМ развился только у 2 пациентов и был успешно пролечен эндоваскулярным методом. Не было выявлено достоверных различий между тремя группами по таким показателям как смерть от всех причин ($p=0,387$) и онкологическая смерть ($p=0,667$). ЧКВ у пациентов с онкологическими заболеваниями позволило эффективно и безопасно выполнить хирургическое лечение ЗНО без кардиальной смерти как на госпитальном, так и в отдаленном периодах наблюдения [39, 40].

Клинические результаты ЧКВ у пациентов с сопутствующими ЗНО требуют дальнейшего изучения, т.к. из большинства рандомизированных клинических исследований, посвященных результатам лечения ССЗ, были исключены пациенты, имеющие сопутствующие онкологические заболевания или нередко все пациенты с онкопатологией были объединены в общую группу без дифференциации между активностью онкопроцесса на момент ЧКВ и ЗНО в анамнезе, не учитывались вид и стадия онкологического заболевания и получаемая противоопухолевая терапия.

Клапанная патология сердца у пациентов с онкологическими заболеваниями

Наличие клапанных пороков сердца ассоциировано с повышенными рисками ухудшения кардиального статуса пациента на фоне лечения онкопатологии, что может повлиять на выбор тактики лечения ЗНО и ухудшить его результаты. В связи с этим для выработки оптимальной лечебной стратегии необходимо обсуждение пациента мультидисциплинарной командой до начала терапии онкологического заболевания [8].

Возникновение пороков сердца или прогрессирующее ухудшение течения ранее диагностированных клапанных пороков у пациентов со ЗНО может быть связано с проявлениями кардиотоксичности противоопухолевых препаратов, с развитием ОКС, легочной гипертензии и пр. При появлении одышки, новых шумов в сердце, лихорадки и при положительном микробиологическом (культуральном) исследовании крови необходимо провести обследование для исключения возможного эндокардита [8].

Стеноз АК у пациентов со ЗНО. Среди пороков сердца отдельно необходимо выделить стеноз АК. Сочетание аортального стеноза и онкопатологии не является редкостью, особенно в группе пожилых пациентов и группе больных, ранее получавших лучевую терапию на область средостения и грудной клетки. Распространенность онкопатологии

(без уточнения активности онкологического заболевания) среди пациентов с выраженным стенозом АК по данным разных авторов варьирует от 5,4 до 37,8% [41-43].

Проведение операции на открытом сердце для коррекции клапанных пороков у больных с сопутствующими онкологическими заболеваниями является непростой задачей из-за множества факторов: проблем, связанных с локализацией опухоли и возможных рисков кровотечения; из-за сложностей с доступом при фиброзе и кальцинозе структур средостения у пациентов, ранее получавших лучевую терапию на область грудной клетки; из-за сопутствующей астении и "хрупкости" пациентов; из-за замедленного заживления ран у ослабленных больных, а также в связи с необходимостью безотлагательного начала лечения ЗНО [8, 21].

По сравнению с операцией на открытом сердце проведение ТИАК у пациентов с выраженным стенозом АК и онкопатологией сопряжено с меньшим количеством периоперационных осложнений [42], что может способствовать сокращению длительности восстановительного периода и уменьшению временных задержек в инициации терапии ЗНО [8, 21].

По данным Имаева Т. Э. и др. (2019) [43] среди 725 транскатетерных вмешательств на АК, выполненных в период 2010-2018гг, доля больных с сопутствующей онкопатологией составила 18,6% (135 пациентов). В группе больных со ЗНО преобладали женщины — 89 (65%), из них 35 (39%) ранее перенесли мастэктомию по поводу рака молочных желез и в большинстве случаев в сочетании с лучевой терапией. Интраоперационной летальности при ТИАК у пациентов со ЗНО не было. Показатель госпитальной и 30-суточной летальности составил 1,5% ($n=2$) и достоверно не отличался от аналогичного показателя в общей когорте пациентов, которым выполняли ТИАК. Причиной смерти в 1 случае было обширное нарушение мозгового кровообращения, во 2 случае — ИМ в послеоперационном периоде. После выполненной операции ТИАК 57 (42%) пациентов были направлены к онкологам для дальнейшего лечения, в т.ч. 16 (12%) больных в последующем перенесли радикальную хирургическую операцию [43].

Результаты ТИАК у пациентов со стенозом АК и онкопатологией были изучены в метаанализе, проведенном Osawa T, et al. (2024) [44]. Больные с сопутствующими ЗНО по сравнению с пациентами без онкопатологии после ТИАК имели меньший риск смерти в стационаре (OR 0,69, 95% ДИ: 0,61-0,77, $p<0,001$), но более высокий риск смерти в отдаленный период (≥ 12 мес.) (OR 1,54, 95% ДИ: 1,35-1,76, $p<0,001$). У пациентов со ЗНО после ТИАК была меньше частота развития инсульта и острого повреждения почек, что, по мнению авторов, мог-

ло быть обусловлено меньшей частотой АГ и сахарного диабета в этой группе больных. После ТИАК в группе пациентов с онкологическими заболеваниями чаще были имплантированы кардиостимуляторы. Возможным объяснением этого может быть проводимая противоопухолевая терапия или предшествующая лучевая терапия, однако для выяснения достоверных причин необходимо проведение дальнейших исследований. Частота развития кровотечений, осложнений сосудистого доступа и ИМ при ТИАК были сопоставимы в группе пациентов со ЗНО и без онкопатологии. При этом необходимо отметить, что в большинстве исследований, включенных в метаанализ, как и в работах, посвященных ЧКВ у пациентов с онкопатологией, больные со ЗНО были объединены в общую группу без учета активности, вида и стадии онкологического заболевания [44].

Вариативность клинических ситуаций у коморбидных пациентов не всегда находит отражение в клинических рекомендациях и для определения оптимальной стратегии лечения необходимо персонифицированное обсуждение каждого пациента мультидисциплинарной командой. Важность командной работы представлена в опубликованном клиническом случае успешного лечения в ФГБУ "НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского" пациента с кровоточащей опухолью желудка, критическим стенозом АК и тяжелым атеросклеротическим поражением коронарного русла. Подобное сочетание нозологий ставит перед кардиологами, сердечно-сосудистыми хирургами, онкологами и анестезиологами-реаниматологами сложную задачу. Лечение онкопатологии первым этапом сопряжено с крайне высоким риском интраоперационных кардиальных осложнений. Лечение первым этапом кардиальной патологии ассоциировано с высоким риском желудочно-кишечных

кровотечений в связи с необходимостью приема антиагрегантной терапии при рентгенэндоваскулярных вмешательствах или гепаринизации при операции на открытом сердце. После проведенных консилиумов пациенту в течение одного дня последовательно были выполнены успешные вмешательства: ЧКВ, ТИАК и резекция кровоточащего рака желудка [45].

Заключение

В клинической практике все чаще встречаются коморбидные пациенты со ЗНО и ССЗ. Многообразие клинических ситуаций у больных с кардиальной патологией с сопутствующими онкологическими заболеваниями объясняет отсутствие сформулированных клинических рекомендаций для отдельных случаев и определяет необходимость участия в диагностике и лечении пациентов мультидисциплинарной команды.

Проведенный анализ литературы демонстрирует, что рентгенэндоваскулярная хирургия может быть эффективным и нередко единственным методом коррекции ИБС и стеноза АК у пациентов со ЗНО, позволяющим пациенту начать и продолжить терапию онкологического заболевания, однако в этой области требуется проведение дальнейших рандомизированных исследований.

Тесное междисциплинарное сотрудничество, персонифицированный подход и проведение консилиумов — основа для своевременной полноценной диагностики, выработки оптимальной стратегии лечения этой сложной категории пациентов, позволяющая больным пройти полный комплекс необходимой терапии.

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

Литература/References

1. Mensah GA, Fuster V, Murray CJL, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks, 1990-2022. *J Am Coll Cardiol.* 2023;82:2350-473. doi:10.1016/j.jacc.2023.11.007.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71:209-49. doi:10.3322/CAAC.21660.
3. Shakhzadova AO, Starinsky VV, Lisichnikova IV. Cancer care to the population of Russia in 2022. *Sib J Oncol.* 2023;22(5):5-13. (In Russ.) Шахзадова А. О., Старинский В. В., Лисичникова И. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. *Сибирский онкологический журнал.* 2023;22(5):5-13. doi:10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13.
4. Mamas MA, Brown SA, Sun LY. Coronary Artery Disease in Patients With Cancer: It's Always the Small Pieces That Make the Bigger Picture. *Mayo Clin Proc.* 2020;95:1819-21. doi:10.1016/j.mayocp.2020.07.006.
5. Al-Kindi SG, Oliveira GH. Prevalence of Preexisting Cardiovascular Disease in Patients With Different Types of Cancer: The Unmet Need for Onco-Cardiology. *Mayo Clin Proc.* 2016;91:81-3. doi:10.1016/j.mayocp.2015.09.009.
6. 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):3996. (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 терапия и профилактика.* 2024;23(3):3996. doi:10.15829/1728-8800-2024-3996.
7. Kushnareva EA, Shuginova TN. Evaluation of cardiovascular comorbidity in cancer patients and analysis of potential risk factors for cardiovascular complications of checkpoint inhibitor therapy. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(12):4697. (In Russ.) Кушнарева Е. А., Шугинова Т. Н. Оценка сердечно-сосудистой коморбидности онкологических пациентов и анализ потенциальных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений терапии Checkpoint-ингибиторами. *Российский кардиологи-*

- ческий журнал. 2021;26(12):4697. doi:10.15829/1560-4071-2021-4697.
8. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022;43:4229-361. doi:10.1093/eurheartj/ehac244.
 9. Belenkov YN, Ilgisonis IS, Kirichenko YY, et al. Cardio-oncology today: digest of the first European clinical guidelines (2022). *Kardiologiya*. 2023;63(7):3-15. (In Russ.) Беленков Ю.Н., Ильги-сонис И.С., Кириченко Ю.Ю., и др. Кардиоонкология сегодня: анализ первых европейских клинических рекомендаций 2022 года. *Кардиология*. 2023;63(7):3-15. doi:10.18087/cardio.2023.7.n2445.
 10. Das D, Asher A, Ghosh AK. Cancer and Coronary Artery Disease: Common Associations, Diagnosis and Management Challenges. *Curr Treat Options Oncol*. 2019;20. doi:10.1007/s11864-019-0644-3.
 11. Hanna TP, King WD, Thibodeau S, et al. Mortality due to cancer treatment delay: systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2020;8:171-90. doi:10.1136/bmj.m4087.
 12. De Boer RA, Aboumsallem JP, Bracun V, et al. A new classification of cardio-oncology syndromes. *Cardio-Oncology*. 2021;7:24. doi:10.1186/s40959-021-00110-1.
 13. Navi BB, Reiner AS, Kamel H, et al. Risk of Arterial Thromboembolism in Patients With Cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:926-38. doi:10.1016/j.jacc.2017.06.047.
 14. Mukai M, Oka T. Mechanism and management of cancer-associated thrombosis. *J Cardiol*. 2018;72:89-93. doi:10.1016/j.jcc.2018.02.011.
 15. Hisada Y, Mackman N. Cancer-associated pathways and biomarkers of venous thrombosis. *Blood*. 2017;130:1499. doi:10.1182/BLOOD-2017-03-743211.
 16. Kaprin AD, Matskeplishvili ST, Potievskaya VI, et al. Cardiovascular diseases in cancer patients. *P. A. Herzen Journal of Oncology = Onkologiya. Zhurnal imeni P. A. Gertsena*. 2019;8(2):139-47. (In Russ.) Каприн А.Д., Мацкеплишвили С.Т., Потиевская В.И. и др. Сердечно-сосудистые заболевания у онкологических пациентов. *Онкология Журнал им П.А. Герцена*. 2019;8(2):139-47. doi:10.17116/onkolog20198021139.
 17. Vasyuk YA, Gendlin GE, Emelina EI, et al. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anticancer therapy. *Russ J Cardiol*. 2021;26(9):4703. (In Russ.) Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И. и др. Согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4703. doi:10.15829/1560-4071-2021-4703.
 18. Strongman H, Gadd S, Matthews A, et al. Medium and long-term risks of specific cardiovascular diseases in survivors of 20 adult cancers: a population-based cohort study using multiple linked UK electronic health records databases. *Lancet*. 2019;394:1041-54. doi:10.1016/S0140-6736(19)31674-5.
 19. Malmberg M, Christiansen CB, Schmiegelow MD, et al. Incidence of new onset cancer in patients with a myocardial infarction — a nationwide cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;18. doi:10.1186/S12872-018-0932-Z.
 20. Berton G, Cordiano R, Cavuto F, et al. Neoplastic disease after acute coronary syndrome: Incidence, duration, and features: The ABC-4 study on heart disease. *J Cardiovasc Med*. 2018;19:546-53. doi:10.2459/jcm.0000000000000701.
 21. Landes U, Iakobishvili Z, Vronsky D, et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement in Oncology Patients With Severe Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2019;12:78-86. doi:10.1016/j.jcin.2018.10.026.
 22. Ameri P, Canepa M, López-Fernández T, et al. Ischaemic heart disease in patients with cancer. *Eur Heart J*. 2024;45:1209-23. doi:10.1093/eurheartj/ehae047.
 23. Koene RJ, Prizment AE, Blaes A, et al. Shared Risk Factors in Cardiovascular Disease and Cancer. *Circulation*. 2016;133:1104-14. doi:10.1161/circulationaha.115.020406.
 24. Davydov MI, Shestopalova IM, Gerasimov SS, et al. Prospects for cure in cases with concomitant thoracoabdominal cancer and ischemic heart disease. *Journal of N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS*. 2009;20(3):36-41. (In Russ.) Давыдов М.И., Шестопалова И.М., Герасимов С.С. и др. Возможности излечения больных со злокачественными новообразованиями торакоабдоминальной локализации при сопутствующей ишемической болезни сердца. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2009;20(3):36-41.
 25. Nikitina T, Dombrovskiy M, Alekhan B, et al. Coronary artery stenting in patients with coronary heart disease and cancer. *Kreat Kardiol*. 2016;10(4):296-305. (In Russ.) Никитина Т.Г., Домбровский М.М., Алехан Б.Г. и др. Стентирование коронарных артерий у больных с ишемической болезнью сердца и онкопатологией. *Креативная кардиология*. 2016;10(4):296-305. doi:10.15275/kreatkard.2016.04.04.
 26. Yusuf SW, Daraban N, Abbasi N, et al. Treatment and outcomes of acute coronary syndrome in the Cancer Population. *Clin Cardiol*. 2012;35:443. doi:10.1002/clc.22007.
 27. Peretto G, Lazzeroni D, Sartorio CL, et al. Cardiotoxicity in oncology and coronary microcirculation: future challenges in theranostics. *Front Biosci. (Landmark Ed)*. 2017;22:1760-73. doi:10.2741/4570.
 28. Han X-J, Li J-Q, Khannanova Z, et al. Optimal management of coronary artery disease in cancer patients. *Chronic Dis Transl Med*. 2019;5:221. doi:10.1016/j.cdtm.2019.12.007.
 29. Munoz E, Iliescu G, Vejpongsa P, et al. Takotsubo Stress Cardiomyopathy: "Good News" in Cancer Patients? *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1143-4. doi:10.1016/j.jacc.2016.06.027.
 30. Potts JE, Iliescu CA, Lopez Mattei JC, et al. Percutaneous coronary intervention in cancer patients: a report of the prevalence and outcomes in the United States. *Eur Heart J*. 2019;40:1790A-800. doi:10.1093/eurheartj/ehy769.
 31. Nohria A, Groarke JD. Management of acute coronary syndromes in patients with cancer: room for improvement. *Eur Heart J*. 2019;40:1801-3. doi:10.1093/eurheartj/ehz013.
 32. Ueki Y, Vögeli B, Karagiannis A, et al. Ischemia and Bleeding in Cancer Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *JACC CardioOncology*. 2019;1:145-55. doi:10.1016/j.jacc.2019.11.001.
 33. Quintana RA, Monlezun DJ, Davogustto G, et al. Outcomes following percutaneous coronary intervention in patients with cancer. *Int J Cardiol*. 2020;300:106-12. doi:10.1016/j.ijcard.2019.09.016.
 34. Balakrishna AM, Ismayl M, Srinivasamurthy R, et al. Early Outcomes of Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Probl Cardiol*. 2022;47:101305. doi:10.1016/j.cpcardiol.2022.101305.
 35. Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J*. 2022;43:3826-924. doi:10.1093/eurheartj/ehac270.
 36. Campos CM, Mehran R, Capodanno D, et al. Risk Burden of Cancer in Patients Treated With Abbreviated Dual Antiplatelet

- Therapy After PCI: Analysis of Multicenter Controlled High-Bleeding Risk Trials. *Circ Cardiovasc Interv* 2024;17:E013000. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.122.013000.
37. Ilescu CA, Grines CL, Herrmann J, et al. SCAI Expert consensus statement: Evaluation, management, and special considerations of cardio-oncology patients in the cardiac catheterization laboratory (endorsed by the cardiological society of india, and sociedad Latino Americana de Cardiologia intervencionista. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016;87:E202-23. doi:10.1002/ccd.26379.
38. Bharadwaj AS, Swamy PM, Mamas MA. Outcomes of percutaneous coronary interventions in cancer patients. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2020;18:25-32. doi:10.1080/14779072.2020.1718493.
39. Alekhan BG, Gritskevich AA, Ruchkin DV, et al. Immediate results of percutaneous coronary interventions and surgical treatment of patients with oncological diseases in combination with coronary heart disease. *Russian Journal of Endovascular Surgery*. 2023; 10(2):129-39. (In Russ.) Алехан Б.Г., Грицкевич А.А., Ручкин Д.В. и др. Непосредственные результаты чрескожных коронарных вмешательств и хирургического лечения пациентов с онкологическими заболеваниями в сочетании с ишемической болезнью сердца. *Эндоваскулярная Хирургия*. 2023; 10(2):129-39. doi:10.24183/2409-4080-2023-10-2-129-139.
40. Alekhan BG, Gritskevich AA, Karapetyan NG, et al. Endovascular surgery in patients with coronary heart disease in combination with cancer. *South Russian Journal of Cancer*. 2024;5(3):35-42. (In Russ.) Алехан Б.Г., Грицкевич А.А., Карапетян Н.Г. и др. Рентгенэндоваскулярная хирургия в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании со злокачественными новообразованиями. *Южно-Российский онкологический журнал*. 2024;5(3):35-42. doi:10.37748/2686-9039-2024-5-3-4.
41. Mangner N, Woitek FJ, Haussig S, et al. Impact of active cancer disease on the outcome of patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. *J Interv Cardiol*. 2018;31:188-96. doi:10.1111/joinc.12458.
42. Guha A, Dey AK, Arora S, et al. Contemporary Trends and Outcomes of Percutaneous and Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Cancer. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(2):e014248. doi: 10.1161/JAHA.119.014248.
43. Imaev TE, Komlev AE, Akchurin RS. Cardiovascular surgery in cancer patients — A new challenge for hybrid surgery. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(4):99-104. (In Russ.) Имаев Т.Э., Комлев А.Е., Акчурин Р.С. Хирургия сердца и сосудов у онкологических больных — новый вызов гибридной хирургии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(4):99-104. doi:10.15829/1728-8800-2019-4-99-104.
44. Osawa T, Tajiri K, Hoshi T, et al. Impact of cancer in patients with aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement: A systematic review and meta-analysis. *IJC Hear Vasc*. 2024;52:101410. doi:10.1016/j.ijcha.2024.101410.
45. Alekhan BG, Ruchkin DV, Karapetyan NG, et al. Case report of a multidisciplinary approach to one-time treatment of a patient with critical aortic valve stenosis, lesion of the left main coronary artery and bleeding stomach cancer. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya*. 2022;26(2):58-65. (In Russ.) Алехан Б.Г., Ручкин Д.В., Карапетян Н.Г. и др. Клинический случай гибридного лечения пациента с критическим стенозом аортального клапана, поражением ствола левой коронарной артерии и кровоточащим раком желудка. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2022;26(2):58-65. doi:10.21688/1681-3472-2022-2-58-65.

Значение биологических маркеров в оценке эндотелиальной дисфункции

Тимофеев Ю. С., Михайлова М. А., Джиева О. Н., Драпкина О. М.

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

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) является патогенетическим звеном многих сердечно-сосудистых заболеваний. Одним из перспективных подходов к неинвазивной диагностике и оценке выраженности ЭД может стать определение специфических биомаркеров в кровотоке. Данный обзор посвящен рассмотрению патогенетической роли некоторых биохимических и молекулярных факторов, ассоциированных с ЭД, в качестве потенциальных биомаркеров хронических неинфекционных заболеваний.

Ключевые слова: эндотелий, эндотелиальная дисфункция, биомаркеры эндотелиальной дисфункции, эндокан, синдекан, эндоглин, эндотелин.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 01/06-2024

Рецензия получена 10/07-2024

Принята к публикации 23/08-2024



Для цитирования: Тимофеев Ю. С., Михайлова М. А., Джиева О. Н., Драпкина О. М. Значение биологических маркеров в оценке эндотелиальной дисфункции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(9):4061. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4061. EDN XIZKXF

Importance of biological markers in the assessment of endothelial dysfunction

Timofeev Yu. S., Mikhailova M. A., Dzhioeva O. N., Drapkina O. M.

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

Endothelial dysfunction (ED) is a pathogenetic link in many cardiovascular diseases. One of the promising approaches to non-invasive diagnostics and assessment of the ED severity may be the determination of specific blood biomarkers. This review is devoted to the pathogenetic role of some biochemical and molecular factors associated with ED, as potential biomarkers of noncommunicable diseases.

Keywords: endothelium, endothelial dysfunction, endothelial dysfunction biomarkers, endocan, syndecan, endoglin, endothelin.

Relationships and Activities: none.

Timofeev Yu. S. ORCID: 0000-0001-9305-6713, Mikhailova M. A.* ORCID: 0000-0001-8089-8970, Dzhioeva O. N. ORCID: 0000-0002-5384-3795, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:

marya.filina-2015@yandex.ru

Received: 01/06-2024

Revision Received: 10/07-2024

Accepted: 23/08-2024

For citation: Timofeev Yu. S., Mikhailova M. A., Dzhioeva O. N., Drapkina O. M. Importance of biological markers in the assessment of endothelial dysfunction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024; 23(9):4061. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4061. EDN XIZKXF

АГ — артериальная гипертензия, микро-РНК — микро-рибонуклеиновая кислота (РНК), ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фактор фон Виллебранда, ЭД — эндотелиальная дисфункция, ЭК — эндотелиальные клетки, ЭТ-1 — эндотелин-1, NO — оксид азота.

Введение

Эндотелий, выстилающий стенки кровеносных сосудов, представляет собой гетерогенную систему, выполняющую в организме множественные функции, и участвует в обеспечении ряда важнейших биологических процессов, таких как регуля-

ция тонуса сосудов, гемостатическая регуляция и иммунные реакции [1, 2]. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) рассматривается как ранний фактор развития практически всех сердечно-сосудистых (ССЗ), метаболических и системных воспалительных заболеваний [3-6].

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: marya.filina-2015@yandex.ru

[Тимофеев Ю. С. — к.м.н., с.н.с., руководитель лаборатории изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний им. Н.В. Перовой отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0001-9305-6713, Михайлова М. А.* — н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0001-8089-8970, Джиева О. Н. — д.м.н., доцент, в.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-5384-3795, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

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

- Эндотелиальная дисфункция (ЭД) является первоочередным звеном патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний.
- Патологические изменения, происходящие в эндотелии, характеризуются нарушением продукции и изменением состава и концентрации продуцируемых биологически активных соединений.
- В настоящее время для оценки ЭД применяется достаточно узкий спектр лабораторных показателей, при этом значение многих из них остается недостаточно изученным.

Что добавляют результаты исследования?

- Проведена систематизация литературных данных, посвященных исследованию биохимических маркеров ЭД, начиная с общепринятых, таких как метаболиты оксида азота и эндотелин 1-21, и заканчивая менее изученными биохимическими и молекулярными маркерами.
- Описаны ассоциированные с ЭД показатели, включая эндоглин, эндокан, белки семейства синдеканов и микро-РНК, которые могут рассматриваться в качестве потенциальных биомаркеров риска сердечно-сосудистых заболеваний.

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

- Endothelial dysfunction (ED) is a primary link in the pathogenesis of cardiovascular diseases.
- Endothelium pathological changes are characterized by impaired production and alterations in the composition and concentration of produced bioactive compounds.
- Currently, a fairly narrow range of laboratory parameters is used to assess ED, while the significance of many of them remains insufficiently studied.

What might this study add?

- A systematization of literary data devoted to the study of ED biochemical markers was carried out, starting with generally accepted ones, such as nitric oxide metabolites and endothelin 1-21, and ending with less studied biochemical and molecular markers.
- ED-associated parameters are described, including endoglin, endocan, syndecan family proteins and micro-RNA, which can be considered as potential biomarkers of cardiovascular disease risk.

Именно эндотелий становится первичным звеном поражения при воздействии на организм тяжелых металлов, свободных радикалов, лекарственных препаратов, которые приводят к нарушениям в работе эндотелиальных клеток (ЭК) в виде изменения их секреторного профиля, включая процесс усиленного тромбообразования [1, 7]. ЭД рассматривают как неадекватное (сниженное или повышенное) образование биологических веществ в условиях нарушения микроциркуляции крови [8]. С одной стороны, ЭД может являться самостоятельной причиной нарушения микроциркуляции крови за счет тромбозов и ангиоспазмов, что наблюдается при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы; с другой, — нарушения, возникающие в микроциркуляторно-тканевой системе, могут стать причиной ЭД.

Выявление ЭД на доклиническом этапе является актуальной проблемой системы здравоохранения в России и в мире в целом. Для оценки функциональной активности ЭК в клинической и научной практике разработано и стандартизировано достаточное количество методов, которые условно подразделяются на инструментальные и лабораторные [9-11]. Лабораторные методы диагностики позволяют выявить ЭД путем определения неинвазивных биохимических и молекулярно-

биологических маркеров и требуют отдельного рассмотрения.

Целью настоящего обзора является систематизация и анализ литературных данных, посвященных изучению перспективных биомаркеров, ассоциированных с ЭД.

Методологические подходы

Для достижения цели обзора проведен поиск и анализ литературных обзоров и оригинальных статей в поисковых системах E-library, PubMed, Google Scholar, Web of Science, опубликованных с 2014 по 2024гг. Поиск научных статей выполнен с использованием следующих ключевых слов и словосочетаний: эндотелий, эндотелиальная дисфункция, сердечно-сосудистые заболевания. Кроме этого, в работу были включены некоторые исследования, опубликованные ранее 2014г, которые требуются для более полного раскрытия вопроса. В ходе поиска было отобрано 43 полнотекстовых публикации.

Результаты

Перспективным подходом в диагностике ЭД является использование методов клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии [12, 13]. В клинической практике находят приме-

нение такие соединения, как стабильные метаболиты оксида азота (NO), эндотелин 1-21, фактор Виллебранда (ФВ). Новые маркеры, которые пока не имеют широкой популярности в клинической практике, но могут стать перспективными инструментами (эндоглин, эндокан, синдеканы) открывают новые диагностические возможности. Рассмотрим наиболее известные и перспективные маркеры дисфункции клеток эндотелия, начиная с общепринятых и заканчивая менее изученными факторами.

NO, продуцируемый под действием ферментов NO-синтаз, в физиологических условиях отвечает за регуляцию гладкомышечных сокращений, тем самым оказывая вазодилататорное действие, а также участвует в нейротрансмиссии [14]. Определение уровня стабильных метаболитов NO (суммарных нитратов и нитритов) имеет ряд ограничений, связанных с малым временем полураспада. Несмотря на высокую значимость NO в организме, его нестабильность ограничивает применение данного маркера в клинической практике [10]. В целом, изучение возможностей исследования системы NO является отдельным вопросом клинической биохимии, выходящим за рамки анализа биомаркеров ЭД, и требует отдельного рассмотрения.

Эндотелин 1-21 (ЭТ-1) — это пептид, состоящий из 21 аминокислотного остатка, большая часть которого синтезируется ЭК. Кроме того, ЭТ-1 может синтезироваться и в гладкомышечных клетках [15-18]. Биологическая функция ЭТ-1 заключается в сильном вазоконстрикторном действии. Вследствие гемодинамических воздействий и активации механорецепторов на ЭК, а также влияния гормонов (адреналин), протромботических факторов и провоспалительных цитокинов продукция ЭТ-1 резко возрастает, отражая выраженность патологического процесса в эндотелии [19]. Таким образом, ЭТ-1 рассматривается в качестве биомаркера, ассоциированного с более тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом ССЗ, связанных с повреждением ЭК. Однако в силу индивидуальных особенностей микроциркуляторно-тканевой системы, включая плотность сосудистой сетки и постоянно меняющуюся скорость кровотока, определение ЭТ-1 как независимого маркера затруднительно из-за невозможности получить точный результат, что требует поиска дополнительных биомаркеров ЭД.

ФВ — гликопротеин плазмы крови, который преимущественно синтезируется ЭК. Основная функция ФВ — участие в сосудисто-тромбоцитарном гемостазе [20]. Примечательно, что в последние годы в научном обществе все чаще отмечается заинтересованность не к снижению уровня ФВ, а наоборот, к его увеличению [8]. Повышение уровня ФВ наблюдается при многих патологических состояниях, ассоциированных с острым или хроническим по-

вреждением ЭК. Уже сейчас доказана роль ФВ как маркера ЭД при артериальной гипертензии (АГ), мерцательной аритмии, остром коронарном синдроме и тяжелом течении хронической обструктивной болезни легких [1, 7, 21].

Эндоглин по своей химической природе представляет собой трансмембранный гликопротеин, локализованный на клеточной поверхности. Экспрессия эндоглина характерна главным образом для ЭК, при этом также описана его экспрессия на поверхности хондроцитов и синцитиотрофобластах плаценты [22].

Внутри клетки присутствуют две формы эндоглина: L-эндоглин и S-эндоглин, при этом в кровотоке определяются короткая (short) форма эндоглина, гиперсекреция которой может служить биомаркером поражения эндотелия, а также его активации в патологических условиях и развивающихся в эндотелии воспалительных процессов [23]. До недавнего времени оценка влияния эндоглина на состояние эндотелия не была широко распространена в клинической практике, однако в последние годы изучение содержания эндоглина в крови приобрело актуальность и привлекло внимание многих научных коллективов. Эндоглин активно изучали при таких патологических состояниях, как преэклампсия, онкологические заболевания; проводятся активные исследования по изучению эндоглина как фактора, ассоциированного с развитием ССЗ, прежде всего, обусловленных атеросклерозом [24]. Повышенный уровень эндоглина рассматривается как фактор, ассоциированный с гиперхолестеринемией, а также как потенциальный суррогатный маркер эффективности лечения аторвастатином [25]. Предполагается, что циркулирующий в кровотоке эндоглин играет роль в развитии АГ. Так, Gallardo-Vara E, et al. выявили, что S-эндоглин индуцирует экспрессию костного морфогенетического протеина (bone morphogenetic protein 4, BMP4) в эндотелиальных клетках, обладающего протеиназной активностью, при этом авторами показаны ассоциации повышенных концентраций S-эндоглина с рядом ССЗ, а также преэклампсией [26]. В работе Buda V, et al. показана возможность использования растворимого эндоглина в мониторинге антигипертензивного лечения. Так, уровни S-эндоглина в сыворотке крови пациентов после продолжительного лечения периндоприлом — $4,7 \pm 1,4$ нг/мл, были статистически значимо ниже в сравнении с концентрациями биомаркера у больных, получавших другие режимы терапии (β -блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, диуретики) — $5,6 \pm 2,3$ нг/мл, что в целом демонстрирует потенциальную возможность использования данного биохимического показателя для мониторинга лечения АГ [27].

Эндокан (эндотелиоцит-специфичная молекула-1, ESM1) представляет собой растворимый протео-

гликан молекулярной массой 50 кДа, секретирующийся ЭК, кардиомиоцитами, клетками легочных капилляров. Повышение уровня эндокана в значительной степени связано с воспалительными состояниями, которые характерны для различных ССЗ [28]. Так, повышенные концентрации данного маркера при эссенциальной АГ могут быть обусловлены его секрецией патологически активированным эндотелием; примечательно что на фоне лечения амлодипином показано снижение уровней данного соединения в сыворотке крови даже при отсутствии динамики значений артериального давления. Помимо этого, имеются данные о более низком риске развития атеросклеротических ССЗ при сниженных уровнях эндокана [25]. Гиперсекреция эндокана ассоциируется с выраженностью ЭД, стадией заболевания, а также позволяет стратифицировать сердечно-сосудистый риск. Сравнительный анализ показал, что этот маркер обладает более высокой специфичностью и воспроизводимостью, чем S-эндоглин [23].

Синдеканы представляют собой семейство белков клеточной поверхности, восприимчивых к различным ишемическим и воспалительным процессам, сопряженным с ЭД [8]. **Синдекан-1 (CD138)** является одним из наиболее изученных соединений из этого семейства и представляет собой мембранный белок протеогликан молекулярной массой 32,5 кДа. Считается, что именно синдекан-1 участвует в процессах роста клеток, адгезии и заживлении ран и воспалений [29]. В работе Nieuwdorp M, et al. [30] синдекан-1 был представлен в качестве специфического плазменного маркера деструкции эндотелиального гликокаликса при сахарном диабете. Анализ концентраций синдекана-1 в кровотоке активно изучается и обсуждается в последние годы [31, 32]. Так, в работе Neves FM, et al. было показано, что повышенные уровни синдекана-1 в плазме крови больных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности ассоциированы с более высоким риском развития острой почечной недостаточности. Помимо этого, повышенные концентрации синдекана-1 с достаточно высокой диагностической эффективностью (площадь под кривой (AUC) = 0,812) позволяли выделить группу больных с более тяжелой выраженностью острой почечной недостаточности. По данным многофакторного анализа было показано, что высокая концентрация синдекана-1 является независимым фактором, ассоциированным с риском смерти в стационаре, а также с риском смерти в течение 6-мес. [33]. Другой белок данного семейства — **синдекан-4**, представляет собой мембранный протеогликан молекулярной массой 21,6 кДа, продуцируемый клетками эпителия и фибробластами. Описана гиперсекреция синдекана-4 у пациентов с резистентной артериальной гипертензией ($35,8 \pm 5,3$ нг/мл) по сравнению со

здоровой популяцией ($14,7 \pm 0,6$ нг/мл). Лечение β -блокаторами приводило к значимому снижению уровней синдекана-4 в сыворотке крови, тогда как на фоне лечения блокаторами кальциевых каналов уровни биомаркера, напротив, повышались [34].

Микро-рибонуклеиновые кислоты (микро-РНК). Альтернативой классическим циркулирующим биохимическим маркерам могут служить молекулярно-генетические маркеры, к которым относятся микро-РНК. Микро-РНК — малые некодирующие РНК, вовлеченные в регуляцию различных физиологических и патологических процессов; в кровотоке они определяются методом полимеразной цепной реакции с обратной транскриптазой. Такие микро-РНК, как miR-92, miR-122, miR-486, miR-126, miR-20b5p, miR-123, miR-197, miR-125a-5p, miR-146a, miR-1, miR-133a, miR208a/b и miR-499 описаны как потенциальные молекулярные маркеры ЭД [35, 36]. В то же время к исследованию микро-РНК следует относиться с осторожностью по причине высокой вариабельности и нестабильности данных соединений в крови.

Ограничение лабораторных методов исследования и значение инструментальной диагностики ЭД

Несмотря на активное развитие лабораторной диагностики и появление новых перспективных биомаркеров, широкое их применение ограничено недостаточной диагностической специфичностью, высокой стоимостью реактивов, трудоемкостью и длительностью выполнения анализов с использованием, чаще всего, иммуноферментного метода, требующего накопления биоматериала.

Наиболее перспективным решением для комплексного исследования ЭД является сочетание методов клинической лабораторной диагностики с использованием биохимических маркеров и неинвазивных методов оценки функционального состояния сосудов, включая, например, фотоплетизмографию [37, 38], позволяющую выявить уменьшение эластичности сосудов [11, 39], или лазерную доплеровскую флоуметрию, позволяющую оценивать степень микроциркуляторных нарушений [40, 41]. Так, в работах Метельской В.А. и др. показано, что комбинированное использование биохимических анализов и инструментальных методов диагностики является наиболее информативным при оценке функционального состояния сосудов и позволяет предложить комплексные маркеры для прогнозирования патологических изменений эндотелия у конкретного пациента и использовать эти данные в персонализации профилактики и лечения [42, 43].

Заключение

Представленный в настоящем обзоре анализ литературных источников свидетельствуют о потенциальной возможности использования ряда допол-

нительных биохимических маркеров для выявления ЭД. Для эффективной диагностики ЭД требуется комплексный подход, включающий определение маркеров, способных отражать как структурное, так и функциональное состояние ЭК. Определение биологических маркеров может лечь в основу ранней диагностики ЭД и выступать в качестве факторов стратификации риска и прогноза течения ССЗ. В настоящее время большинство представленных биомаркеров находится на начальной стадии изу-

чения, а их углубленное исследование на основе современных иммуноферментных и молекулярно-биологических лабораторных технологий является актуальной задачей будущих исследований на стыке медицинской биохимии и клинической кардиологии.

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

Литература/References

1. Vasina LV, Petrishchev NN, Vlasov TD. Endothelial dysfunction and its main markers. Regional blood circulation and microcirculation. 2017;16(1):4-15. (In Russ.) Васина Л. В., Петрищев Н. Н., Власов Т. Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2017;16(1):4-15. doi:10.24884/1682-6655-2017-16-1-4-15.
2. Vlasov TD, Nesterovich II, Shimanski DA. Endothelial dysfunction: from specific to general. Return to the "old paradigm"? Regional blood circulation and microcirculation. 2019;18(2):19-27. (In Russ.) Власов Т. Д., Нестерович И. И., Шиманьски Д. А. Эндотелиальная дисфункция: от частного к общему. Возврат к "старой парадигме"? Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019;18(2):19-27. doi:10.24884/1682-6655-2019-18-2-19-27.
3. Potapova EV, Mikhailova MA, Koroleva AK, et al. Multiparametric approach to assessing skin microcirculation in dermatological patients (using the example of psoriasis). Human Physiology. 2021;47(6):33-42. (In Russ.) Потапова Е. В., Михайлова М. А., Королева А. К. и др. Мультипараметрический подход к оценке кожной микроциркуляции у пациентов дерматологического профиля (на примере псориаза). Физиология человека. 2021;47(6):33-42. doi:10.31857/s013116462105009x.
4. Filina MA, Potapova EV, Makovik IN, et al. Functional changes in blood microcirculation in the skin of the foot during thermal tests in patients with diabetes mellitus. Human physiology. 2017;43(6):95-102. (In Russ.) Филина М. А., Потапова Е. В., Маковик И. Н. и др. Функциональные изменения микроциркуляции крови в коже стопы при тепловых пробах у пациентов с сахарным диабетом. Физиология человека. 2017;43(6):95-102. doi:10.7868/S0131164617060029.
5. Potapova EV, Dremine VV, Zherebtsov EA, et al. Assessment of microcirculatory disorders in rheumatological patients using the diffuse reflectance spectroscopy method. Human physiology. 2017;43(6):116-24. (In Russ.) Потапова Е. В., Дремине В. В., Жеребцов Е. А. и др. Оценка микроциркуляторных нарушений у пациентов ревматологического профиля с использованием метода спектроскопии диффузного отражения. Физиология человека. 2017;43(6):116-24. doi:10.7868/S0131164617020138.
6. Popukhova EB, Stepanova TV, Lagutina DD, et al. The role of diabetes mellitus in the occurrence and development of endothelial dysfunction. Problems of endocrinology. 2020;66(1):47-55. (In Russ.) Попыхова Э. Б., Степанова Т. В., Лагутина Д. Д. и др. Роль сахарного диабета в возникновении и развитии эндотелиальной дисфункции. Проблемы эндокринологии. 2020;66(1):47-55. doi:10.14341/probl12212.
7. Stepanova TV, Ivanov AN, Terechhina NE, et al. Markers of endothelial dysfunction: pathogenetic role and diagnostic significance (literature review). Clinical laboratory diagnostics. 2019;64(1):34-41. (In Russ.) Степанова Т. В., Иванов А. Н., Терешкина Н. Е. и др. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика. 2019;64(1):34-41. doi:10.18821/OB69-20190-64-1-34-41.
8. Fateeva VV, Vorobyova OV. Markers of endothelial dysfunction in chronic cerebral ischemia. Journal of Neurology and Psychiatry named after. S. S. Korsakov. 2017;117(4):107-12. (In Russ.) Фатеева В. В., Воробьева О. В. Маркеры эндотелиальной дисфункции при хронической ишемии мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2017;117(4):107-12. doi:10.17116/jnevro201711741107-111.
9. Shabrov AV, Apresyan AG, Dobkes AL, et al. Modern methods for assessing endothelial dysfunction and the possibility of their use in practical medicine. Rational pharmacotherapy in cardiology. 2016;12(6):733-42. (In Russ.) Шабров А. В., Апресян А. Г., Добкес А. Л. и др. Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(6):733-42. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-6-733-742.
10. Ivanov AN, Greshihin AA, Norkin IA, et al. Methods for diagnosing endothelial dysfunction. Regional blood circulation and microcirculation. 2014;13(4):4-11. (In Russ.) Иванов А. Н., Гречишин А. А., Норкин И. А. и др. Методы диагностики эндотелиальной дисфункции. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2014;13(4):4-11. doi:10.24884/1682-6655-2014-13-4-4-11.
11. Shabrov AV, Galenko AS, Uspenskiy YuP, et al. Methods for diagnosing endothelial dysfunction. Bulletin of Siberian Medicine. 2021;20(2):202-9. (In Russ.) Шабров А. В., Галенко А. С., Успенский Ю. П. и др. Методы диагностики эндотелиальной дисфункции. Бюллетень сибирской медицины. 2021;20(2):202-9. doi:10.20538/1682-0363-2021-2-202-209.
12. Shevchenko YuL, Stoyko YuM, Gudymovich VG, et al. Glycocalyx is a determining factor in the development of endothelial venous dysfunction and the possibility of its correction. Angiology and Vascular Surgery. 2020;26(4):71-6. (In Russ.) Шевченко Ю. Л., Стойко Ю. М., Гудымович В. Г. и др. Гликокаликс — определяющий фактор в развитии эндотелиальной венозной дисфункции и возможности ее коррекции. Ангиология и сосудистая хирургия. 2020;26(4):71-6. doi:10.33529/ANGIO2020404.
13. Chernyago TYu, Fomina VS, Fedyk OV, et al. Methods for assessing the functional state of the endothelium in patients with varicose veins of the lower extremities: prospects for therapeutic tactics. Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after. NI Pirogov. 2021;16(1):145-50. (In Russ.) Черняго Т. Ю., Фомина В. С., Федык О. В. и др. Методы оценки функционального состояния эндотелия у пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей: перспективы лечебной тактики. Вестник Национального медико-

- хирургического центра им. Н. И. Пирогова. 2021;16(1):145-50. doi:10.25881/BPNMSC.2021.17.48.028.
14. Cyr AR, Huckaby LV, Shiva SS, et al. Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. *Crit Care Clin.* 2020;36(2):307-21. doi:10.1016/j.ccc.2019.12.009.
15. Katargina LA, Chesnokova NB, Arestova NN, et al. The content of endothelin-1 in the tear fluid of children with primary congenital glaucoma. *Russian Ophthalmological Journal.* 2023;16(1):36-40. (In Russ.) Катаргина Л.А., Чеснокова Н.Б., Арестова Н.Н. и др. Содержание эндотелина-1 в слезной жидкости детей с первичной врожденной глаукомой. *Российский офтальмологический журнал.* 2023;16(1):36-40. doi:10.21516/2072-0076-2023-16-1-36-40.
16. Chesnokova NB, Pavlenko TA, Beznos OV, et al. The role of the endothelin system in the pathogenesis of eyediseases. *Vestnik Oftalmologii.* 2020;136(1):117-23. (In Russ.) Чеснокова Н.Б., Павленко Т.А., Безнос О.В. и др. Роль эндотелиновой системы в патогенезе глазных болезней. *Вестник офтальмологии.* 2020;136(1):117-23. doi:10.17116/oftalma202013601117.
17. Salvatore S, Vingolo EM. Endothelin-1 role in human eye: a review. *J Ophthalmol.* 2010;2010:354645. doi:10.1155/2010/354645.
18. Alieva AM, Shirkova NN, Pinshuk TV, et al. Endothelins and cardiovascular pathology. *Russian Journal of Cardiology.* 2014; (11):83-7. (In Russ.) Алиева А.М., Чиркова Н.Н., Пинчук Т.В. и др. Эндотелины и сердечно-сосудистая патология. *Российский кардиологический журнал.* 2014;(11):83-7. doi:10.15829/1560-4071-2014-11-83-87.
19. Naya M, Aikawa T, Manabe O, et al. Elevated serum endothelin-1 is an independent predictor of coronary microvascular dysfunction in non-obstructive territories in patients with coronary artery disease. *Heart Vessels.* 2021;36(7):917-23. doi:10.1007/s00380-020-01767-x.
20. Wu MD, Atkinson TM, Lindner JR. Platelets and von Willebrand factor in atherogenesis. *BLOOD.* 2017;129(11):1415-9. doi:10.1182/blood-2016-07-692673.
21. Kulik EG, Pavlenko VI, Naryshkina SV. Von Willebrand factor and vascular endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Amur Medical Journal.* 2017; 1(17):41-3. (In Russ.) Кулик Е.Г., Павленко В.И., Нарышкина С.В. Фактор Виллебранда и дисфункция сосудистого эндотелия у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Амурский медицинский журнал.* 2017;1(17):41-3. doi:10.22448/amj.2017.17.41-43.
22. Marchenko VA, Barachkova SV, Zelinskaya IA, et al. Expression of endothelial factors in human endothelial cells during infection caused by influenza A virus (H1N1) pdm09 (Orthomyxoviridae; Alphainfluenzavirus). *Problems of Virology.* 2021;66(3):198-210. (In Russ.) Марченко В.А., Барашкова С.В., Зелинская И.А. и др. Экспрессия эндотелиальных факторов в клетках эндотелия человека при инфекции, вызванной вирусом гриппа А (H1N1) pdm09 (Orthomyxoviridae; Alphainfluenzavirus). *Вопросы вирусологии.* 2021;66(3):198-210. doi:10.36233/0507-4088-48.
23. Leite AR, Borges-Canha M, Cardoso R, et al. Novel Biomarkers for Evaluation of Endothelial Dysfunction. *Angiology.* 2020;71(5): 397-410. doi:10.1177/0003319720903586.
24. Gorbacheva AM, Bibik EE, Dobrova EA, et al. Soluble endoglin is a potential marker of endothelial dysfunction in patients with primary hyperparathyroidism: a pilot study. *Obesity and Metabolism.* 2023;19(4):358-68. (In Russ.) Горбачева А.М., Бибик Е.Е., Добрева Е.А. и др. Растворимый эндоглин — потенциальный маркер эндотелиальной дисфункции у пациентов с первичным гиперпаратиреозом: пилотное исследование. *Ожирение и метаболизм.* 2023;19(4):358-68. doi:10.14341/omet12923.
25. Zhang J. Biomarkers of endothelial activation and dysfunction in cardiovascular diseases. *Rev Cardiovasc Med.* 2022;23(2):73. doi:10.31083/j.rcm2302073.
26. Gallardo-Vara E, Gamella-Pozuelo L, Perez-Roque L, et al. Potential Role of Circulating Endoglin in Hypertension via the Upregulated Expression of BMP4. *Cells.* 2020;9(4):988. doi:10.3390/cells9040988.
27. Buda V, Andor M, Baibata DE, et al. Decreased sEng plasma levels in hypertensive patients with endothelial dysfunction under chronic treatment with Perindopril. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:1915-25. doi:10.2147/DDDT.S186378.
28. Balta S, Balta I, Mikhailidis DP. Endocan: a new marker of endothelial function. *Curr Opin Cardiol.* 2021;36(4):462-8. doi:10.1097/HCO.0000000000000867.
29. Rangarajan S, Richter JR, Robert P, et al. Heparanase-enhanced Shedding of Syndecan-1 and Its Role in Driving Disease Pathogenesis and Progression. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry.* 2020;68(12):823-40. doi:10.1369/0022155420937087.
30. Nieuwdorp M, Mooij HL, Kroon J, et al. Endothelial glycocalyx damage coincides with microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes.* 2006;55:1127-32. doi:10.2337/diabetes.55.04.06.db05-1619.
31. Kolseth IB, Reine TM, Parker K, et al. Increased levels of inflammatory mediators and proinflammatory monocytes in patients with type I diabetes mellitus and nephropathy. *J. Diabetes Complications.* 2017;31:245-52. doi:10.1016/j.jdiacomp.2016.06.029.
32. Padberg JS, Wiesinger A, di Marco GS, et al. Damage of the endothelial glycocalyx in chronic kidney disease. *Atherosclerosis.* 2014;234:335-343. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.03.016.
33. Neves FM, Meneses GC, Sousa NE, et al. Syndecan-1 in acute decompensated heart failure- association with renal function and mortality. *Circ J.* 2015;79(7):1511-9. doi:10.1253/circj.CJ-14-1195.
34. Lipphardt M, Dihazi H, Maas JH, et al. Syndecan-4 as a Marker of Endothelial Dysfunction in Patients with Resistant Hypertension. *J Clin Med.* 2020;9(9):3051. doi:10.3390/jcm9093051.
35. Desantis V, Potenza MA, Sgarra L, et al. MicroRNAs as Biomarkers of Endothelial Dysfunction and Therapeutic Target in the Pathogenesis of Atrial Fibrillation. *Int J Mol Sci.* 2023;24(6):5307. doi:10.3390/ijms24065307.
36. Nishita-Hiresha V, Varsha R, Jayasuriya R, et al. The role of circRNA-miRNA-mRNA interaction network in endothelial dysfunction. 2023;851:146950. doi:10.1016/j.gene.2022.146950.
37. Drapkina OM, Dikur ON, Ashikhmin Ya, et al. Endothelial function in patients with high-risk arterial hypertension. *Arterial hypertension.* 2010;16(2):156-63. (In Russ.) Драпкина О.М., Дикур О.Н., Ашихмин Я.И. и др. Эндотелиальная функция у пациентов с артериальной гипертензией высокого риска. *Артериальная гипертензия.* 2010;16(2):156-63.
38. Abulidina OA, Prihodko OB, Wojciechowski VV, et al. Evaluation of contour analysis of the photoplethysmogram in healthy young people. *Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration.* 2020;76:41-5. (In Russ.) Абулдинова О.А., Приходько О.Б., Войцеховский В.В. и др. Оценка контурного анализа фотоплетизмограммы у здоровых лиц молодого возраста. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2020;76:41-5. doi:10.36604/1998-5029-76-41-45.
39. Tsertsvadze LK, Avdeeva MV, Shcheglova LV, et al. Markers of endothelial dysfunction in adolescent and young patients

- with hypothalamic syndrome. *Obesity and Metabolism*. 2020;17(3):257-68. (In Russ.) Церцвадзе Л.К., Авдеева М.В., Щеглова Л.В. и др. Маркеры эндотелиальной дисфункции у пациентов юношеского и молодого возраста с гипоталамическим синдромом. *Ожирение и метаболизм*. 2020;17(3):257-68. doi:10.14341/omet12354.
40. Kulikov DA, Glazkov AA, Kovaleva YuA, et al. Prospects for the use of laser Doppler flowmetry in the assessment of cutaneous blood microcirculation in diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2017;20(4):279-285. (In Russ.) Куликов Д.А., Глазков А.А., Ковалева Ю.А. и др. Перспективы использования лазерной доплеровской флоуметрии в оценке кожной микроциркуляции крови при сахарном диабете. *Сахарный диабет*. 2017;20(4):279-285. doi:10.14341/DM8014.
41. Ruyatkina LA, Iskhakova IS, Nikolaev KYu, et al. Associations of functional and biochemical parameters of endothelial dysfunction in postmenopausal women with different states of carbohydrate metabolism. *Diabetes mellitus*. 2015;18(4):105-12. (In Russ.) Руюткина Л.А., Исхакова И.С., Николаев К.Ю. и др. Ассоциации функциональных и биохимических параметров дисфункции эндотелия у женщин в постменопаузе с различным состоянием углеводного обмена. *Сахарный диабет*. 2015;18(4):105-12. doi:10.14341/DM7561.
42. Metelskaya VA. Multimarker diagnostic panels for atherosclerosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(8):65-73. (In Russ.) Метельская В.А. Атеросклероз: мультимаркерные диагностические панели. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(8):65-73. doi:10.15829/1560-4071-2018-8-65-73.
43. Metelskaya VA, Gomyranova NV, Yarovaya EB, et al. A new complex marker for elevated arterial stiffness estimation. *Atherosclerosis*. 2020;16(1):14-21. (In Russ.) Метельская В.А., Гомыранова Н.В., Яровая Е.Б. и др. Комплексный маркер диагностики повышенной жесткости артерий. *Атеросклероз*. 2020;16(1):14-21. doi:10.15372/ATER20200103.

Кардиоренальный континуум: клинико-патогенетические взаимосвязи между хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и дисфункцией канальцев почек

Левицкая Е. С., Батюшин М. М., Закусилов Д. И., Батюшина А. М.

ФГБОУ ВО "Ростовский государственный медицинский университет" Минздрава России. Ростов-на-Дону, Россия

В статье представлены данные о высокой актуальности изучения нового контура кардиоренального синдрома — повреждении канальцев почек при хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ). Подробно изложены имеющиеся в мире научные сведения и предпосылки формирования ХСНсФВ, повреждения канальцевого аппарата почек; представлены маркеры тубулопатий. Обсуждается главная парадигма кардиоренального синдрома при ХСНсФВ с повреждением канальцев почек: единство факторов риска и патогенетических механизмов (низкоинтенсивное хроническое воспаление, эндотелиальная дисфункция, гиперактивность профибротических веществ). Необходимость выявления маркеров канальцевой дисфункции обусловлена возможностью расширения профилактических возможностей по замедлению этапов кардиоренального континуума — снижение фильтрационной функции и дальнейшее ремоделирование миокарда и сосудистого русла. Представленный обзор является продуктом анализа имеющихся данных в российских и зарубежных информационно-аналитических порталах.

Ключевые слова: маркеры канальцевой дисфункции, хроническая сердечная недостаточность, сохраненная фракция выброса,

хроническое низкоинтенсивное воспаление, эндотелиальная дисфункция.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 04/06-2024

Рецензия получена 11/06-2024

Принята к публикации 30/08-2024



Для цитирования: Левицкая Е. С., Батюшин М. М., Закусилов Д. И., Батюшина А. М. Кардиоренальный континуум: клинико-патогенетические взаимосвязи между хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и дисфункцией канальцев почек. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024; 23(9):4063. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4063. EDN SIBHQX

Cardiorenal continuum: clinical and pathogenetic relationships between heart failure with preserved ejection fraction and renal tubular dysfunction

Levitskaya E. S., Batyushin M. M., Zakusilov D. I., Batyushina A. M.
Rostov State Medical University. Rostov-on-Don, Russia

The article presents data on the high relevance of studying a renal tubular injury in heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). The available research data and prerequisites for HFpEF development and renal tubular injury in detail. Markers of tubulopathy are presented. The main paradigm of cardiorenal syndrome in HFpEF with renal tubular injury is discussed — the unity of risk factors and pathogenetic mechanisms (low-intensity chronic inflammation, endothelial dysfunction, profibrotic hyperactivity). The need to identify markers of tubular dysfunction is due to expanding preventive capabilities to slow down the cardiorenal continuum stages — a decrease in filtration function and further remodeling of the myocardium and vascular bed. The review presents the analysis of available Russian and foreign data and analytical portals.

Keywords: tubular dysfunction markers, heart failure, preserved ejection fraction, low-intensity inflammation, endothelial dysfunction.

Relationships and Activities: none.

Levitskaya E. S.* ORCID: 0000-0001-6165-3943, Batyushin M. M. ORCID: 0000-0002-2733-4524, Zakusilov D. I. ORCID: 0000-0002-6455-9204, Batyushina A. M. ORCID: 0000-0003-0465-2738.

*Corresponding author:
es.med@mail.ru

Received: 04/06-2024

Revision Received: 11/06-2024

Accepted: 30/08-2024

For citation: Levitskaya E. S., Batyushin M. M., Zakusilov D. I., Batyushina A. M. Cardiorenal continuum: clinical and pathogenetic relationships between heart failure with preserved ejection fraction and renal tubular dysfunction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(9):4063. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4063. EDN SIBHQX

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

[Левицкая Е. С.* — д.м.н., доцент, зав. кафедрой медицинской реабилитации, спортивной медицины и физического воспитания с курсом медико-социальной экспертизы, профессор кафедры внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0001-6165-3943, Батюшин М. М. — д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0002-2733-4524, Закусилов Д. И. — старший преподаватель кафедры медицинского права, общественного здоровья и здравоохранения, ORCID: 0000-0002-6455-9204, Батюшина А. М. — студентка 4 курса педиатрического факультета, ORCID: 0000-0003-0465-2738].

АГ — артериальная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФР — факторы риска, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНсФВ — ХСН с сохраненной фракцией выброса, ХСНнФВ — ХСН со сниженной фракцией выброса, ЭД — эндотелиальная дисфункция, KIM-1 — молекула повреждения почек, NAG — N-ацетил-β-D-глюкозаминидаза, NGAL — липокалин, связанный с желатиной нейтрофилов.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) характеризуется высокими распространенностью и смертностью, риском развития сердечно-сосудистых осложнений и коморбидными клиническими состояниями.
- В патогенезе формирования ХСНсФВ главное значение принадлежит хроническому низкоинтенсивному воспалению, эндотелиальной дисфункции.
- Маркерами кардиоренального континуума при ХСНсФВ являются показатели нарушения фильтрационной функции почек, альбуминурия.

Что добавляют результаты исследования?

- На основании общих процессов повреждения сердечно-сосудистой системы и канальцевого аппарата выделены единые патогенетические механизмы кардиоренального континуума при ХСНсФВ с научным обоснованием представленных данных.
- В результате анализа баз данных российских и зарубежных источников представлены маркеры канальцевой дисфункции при ХСНсФВ.
- Перспективное использование в клинической практике маркеров канальцевой дисфункции при ХСНсФВ может расширить профилактические возможности замедлению этапов кардиоренального континуума — снижение фильтрационной функции и дальнейшее ремоделирование миокарда и сосудистого русла.

Key messages

What is already known about the subject?

- Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is characterized by high prevalence and mortality, risk of cardiovascular events and comorbid clinical conditions.
- In the pathogenesis of HFpEF, chronic low-intensity inflammation and endothelial dysfunction play a major role.
- Markers of the cardiorenal continuum in HFpEF are indicators of impaired renal filtration function and albuminuria.

What might this study add?

- Based on the general processes of cardiovascular and tubular damage, uniform pathogenetic mechanisms of the cardiorenal continuum in HFpEF have been identified.
- As a result of the analysis of Russian and foreign databases, markers of tubular dysfunction in HFpEF have been presented.
- The promising use in clinical practice of tubular dysfunction markers in HFpEF may expand the preventive potential in cardiorenal continuum — a decrease in filtration function and further remodeling of the myocardium and vascular bed.

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), которая характеризуется высокими показателями распространенности, инвалидности и смертности, является медико-социальной проблемой во всем мире [1, 2]. Феномен увеличения частоты ХСН в популяции объясняется тремя основными факторами — высокой эффективностью терапии хронических заболеваний, ранней и доступной диагностикой ХСН, а также большим количеством факторов риска (ФР) и коморбидных состояний, влияющих на развитие и прогрессирование сердечной недостаточности.

В последнее время большое количество научных исследований посвящается изучению особенностей ремоделирования миокарда и изменения гемодинамики, диагностических критериев и методов лечения ХСН с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) левого желудочка. Ранее считалось,

что ХСН — это клинический синдром, который характеризуется нарушением в большей части сократительной функции миокарда и сопровождается из-за этого частыми госпитализациями и неблагоприятным прогнозом, а нарушения диастолической функции в патогенезе и прогнозе ХСН недооценивались [3]. Однако в последние десятилетия раскрыты новые фенотипы ХСН, уточнены патогенетические механизмы развития кардиальной дисфункции, выявлены новые маркеры необратимого ремоделирования сердечной мышцы, что кардинально изменило представление о ХСН [3]. Клинические проявления ХСН могут наблюдаться и при ХСНсФВ. Нарушение кровообращения в таких ситуациях обусловлено, главным образом, жесткостью миокарда и снижением его расслабления из-за разных причин [4]. Клинические проявления ХСНсФВ являются малоспецифичными, поэтому вероятность своевременного начала диа-

гностического поиска снижается. В связи с этим ХСНсФВ очень часто остается нераспознанной, а возникающие клинические симптомы считают проявлением основных хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы. Крупные клинические исследования демонстрируют высокую частоту ХСНсФВ, однако говорить об истинной распространенности достаточно трудно с учетом отсутствия точных и универсальных методов диагностики [3-6].

Статистические данные демонстрируют высокие показатели смертности при ХСНсФВ в течение однолетнего периода наблюдения, составляющие 6,3% [4]. По результатам эпидемиологических исследований 5-летняя выживаемость пациентов с ХСНсФВ составляет не >50-75%, что примерно соответствует выживаемости при ХСН со сниженной фракцией выброса (ХСНнФВ) [7-9]. Возникает некий диссонанс — пациенты с ХСНнФВ считаются тяжелыми пациентами с высоким риском фатальных событий, в то время как пациенты, имеющие ХСН, но без нарушения сократительной функции сердца считаются менее тяжелыми и часто вообще не выявляются, и это при одинаковых прогнозах выживаемости.

Патофизиологические механизмы развития ХСНсФВ и ХСНнФВ имеют ряд существенных различий, поэтому подходы к прогнозированию прогрессирования сердечной дисфункции также могут различаться.

Целью настоящего обзора является представление систематизированного материала, освещающего особенности развития и прогрессирования ХСНсФВ, научно доказанного обоснования этиопатогенетических взаимосвязей ХСНсФВ с повреждением канальцев почек и предпосылок их возникновения, возможностей ранней диагностики в клинической практике.

Методологические подходы

Проведен поиск российской и зарубежной научной литературы за период не <19 лет, годы поиска 2005-2024гг. Источниками являлись такие базы данных как eLIBRARY, PubMed, Google Scholar, Scopus. Использовались следующие ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (chronic heart failure with preserved ejection fraction), маркеры повреждения канальцев почек (markers of kidney tubular damage), кардиоренальный континуум (cardiorenal continuum), эндотелиальная дисфункция (endothelial dysfunction), хроническое низкоинтенсивное воспаление (chronic low-intensity inflammation), β_2 -микроглобулин (β_2 -microglobulin), липокалин, связанный с желатиназой нейтрофилов (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL), молекула повреждения почек (kidney injury molecule, KIM-1), цистатин С (cystatin C), N-ацетил-

β -D-глюкозаминидаза (N-acetyl- β -D-glucosaminidase, NAG), фактор некроза опухоли- α (tumor necrosis factor- α), интерлейкины 6 и 8 (Interleukins 6 and 8), С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом (high-sensitivity C-reactive protein), моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (monocyte chemoattractant protein-1), пентраксин-3 (pentraxin-3).

Результаты

Актуальность кардиоренального синдрома при ХСН. Традиционно считается, что при хронических сердечно-сосудистых заболеваниях одними из маркеров неблагоприятного прогноза являются показатели нарушения фильтрационной функции почек и повышение концентрации белка в моче. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и альбуминурия являются высоко достоверными клиническими инструментами в стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений, особенно при ХСНнФВ [10-12]. Генез повреждения клубочков при ХСНнФВ заключается в системной гипоперфузии, нарушении баланса регуляции системного давления (центрального венозного давления, внутрибрюшного давления), внутривисцеральной гипотензии, активации нейрогуморальных систем, эндотелиальной дисфункции (ЭД) и окислительном стрессе [13]. В результате в клубочках развивается трансформация ткани обратимого (воспаление), а затем и необратимого характера (фиброз, склероз, гиалиноз). Прогностический смысл в этой ситуации заключается в том, что при гибели значительной массы действующих клубочков гиперактивируются, прежде всего, нейрогуморальные системы и усиливается окислительный стресс, воспалительные и профибротические реакции, т.е. происходит потенцирование ренокардиального влияния на поврежденный миокард и сосудистое русло. Важным является то, что при выявлении признаков стойкого снижения фильтрационной функции в клубочках развивается необратимое ремоделирование миокарда (рисунок 1).

Снижение СКФ при ХСНсФВ является неблагоприятным прогностическим фактором развития сердечно-сосудистых осложнений. Однако механизм повреждения клубочков при ХСНсФВ не описан. Имеются отдельные сведения о возможных патогенетических процессах, приводящих к повреждению клубочкового аппарата [14, 15] (рисунок 1).

Маркеры канальцевой дисфункции при анализе особенностей кардиоренального синдрома и построении прогностических моделей при ХСН в клинической практике практически не используются. Однако в последнее время возрастает научный интерес к изучению предикторной роли канальцевого повреждения в прогнозе сердечно-сосудистого риска. Актуальность научного поиска

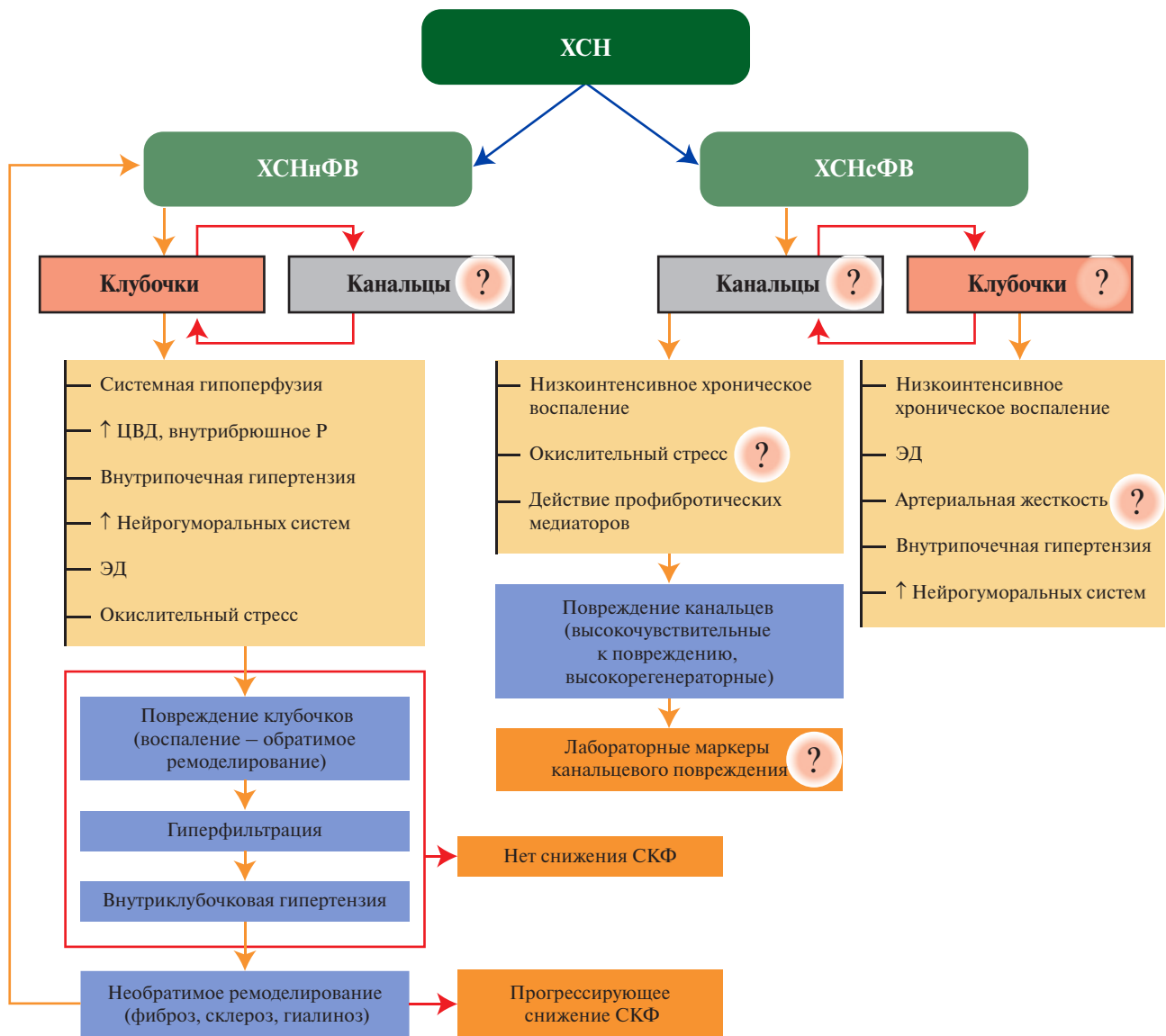


Рис. 1 Возможные варианты кардио-ренальных взаимоотношений при ХСНсФВ и ХСНнФВ.

Примечание: СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНсФВ — ХСН с сохраненной фракцией выброса, ХСНнФВ — ХСН со сниженной фракцией выброса, ЦВД — центральное венозное давление, ЭД — эндотелиальная дисфункция, Р — давление, "?" — нет данных или данные недостаточны для единого общепризнанного мнения.

может быть обоснована несколькими фактами. Во-первых, известно, что повреждение канальцевого эпителия чаще носит обратимый характер. Это связано с особенностью его строения и высокими регенеративными свойствами [16]. Во-вторых, высокая чувствительность эпителия канальцев к агрессивным факторам приводит к более раннему их повреждению по сравнению с изменениями в клубочках [16]. В связи с этим становится понятно, что прогностическая значимость маркеров канальцевой дисфункции за счет более раннего выявления и обратимости процесса, а, значит, чувствительности в отношении улучшения гемодинамики в процессе лечения больного и способности служить критериями эффективности терапии, может иметь большее значение по сравнению с традиционным

определением маркеров нарушения фильтрационной способности.

Важно пояснить значение, вкладываемое в понятие канальцевой дисфункции. Канальцевая дисфункция — это обратимое или необратимое нарушение функции канальцев за счет патологических процессов, происходящих в канальцах с их повреждением. Повреждение канальцев почек происходит с изменением их структуры (ремоделированием). Поэтому термины "канальцевое повреждение", "канальцевое ремоделирование", а также "тубулопатии" считаются равнозначными и используются с одинаковой смысловой нагрузкой.

Патогенетические механизмы развития ХСНсФВ. Чтобы понимать особенности кардиоренальных взаимоотношений при ХСНсФВ, необходимо пред-

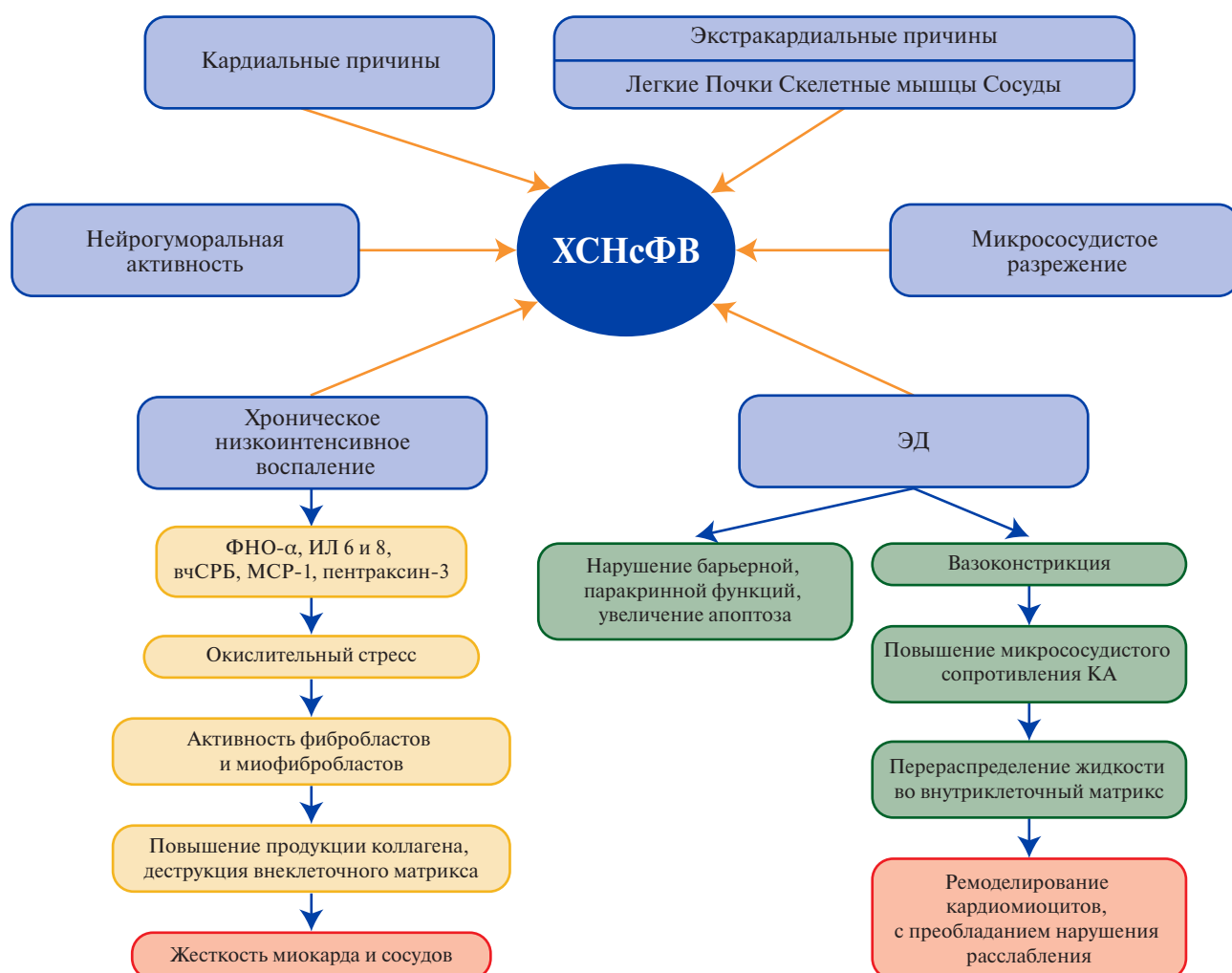


Рис. 2 Этиопатогенетические предпосылки развития ХСНсФВ.

Примечание: вчСРБ — С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом, ИЛ — интерлейкин, КА — коронарные артерии, ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ЭД — эндотелиальная дисфункция, МСР-1 — моноцитарный хемоаттрактантный протеин.

ставить патогенетические механизмы развития сердечной недостаточности и возможные пути влияния на функцию почек.

Ранее считалось, что причиной ХСНсФВ является нарушение диастолической функции при гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ), которая приводит к снижению расслабления миокарда, повышению конечного диастолического давления ЛЖ и, как следствие, снижению "вместимости" объема крови в полость ЛЖ [17]. Таким образом, при нормальной фракции выброса ЛЖ, сниженный абсолютный объем крови и ригидность сосудистого русла приводят к недостаточности кровообращения, что чаще наблюдается в период физической активности. В дальнейшем научные и клинические исследования показали, что патогенез ХСНсФВ основан на том, что это мультисистемное состояние, включающее кардиальные и экстракардиальные механизмы [18]. Кроме ремоделирования миокарда в процессе развития ХСНсФВ участвуют легкие,

почки, скелетные мышцы, сосуды [19]. Выделена новая парадигма, определяющая в основе формирования ХСНсФВ процессы воспаления и ЭД [19].

Низкоинтенсивное хроническое системное воспаление может являться одним из ведущих механизмов в патогенезе развития ХСНсФВ. Исследования последних лет показали, что у пациентов с ХСНсФВ часто повышены уровни провоспалительных биомаркеров в крови, таких как фактор некроза опухоли-α, интерлейкины 6 и 8, С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом, моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, пентраксин-3 [20–22]. В экспериментальных работах продемонстрировано, что повышение уровней факторов воспаления приводит к нарушению структуры ткани сердца и сосудов за счет активации окислительного стресса, повышения дифференцировки фибробластов и миофибробластов с увеличением продукции коллагена, деструкции внеклеточного матрикса [20]. Все эти процессы

приводят к развитию жесткости миокарда и сосудистого русла.

ЭД также имеет высокую значимость в развитии и прогрессировании ХСНсФВ. Установлено, что изменение структуры и функции эндотелиальных клеток приводит к ремоделированию кардиомиоцитов и, как следствие, нарушению сердечной функции [20, 23]. Одной из патогенетически значимых дисфункций эндотелия является нарушение регуляции тонуса сосудов. Дисбаланс между эндотелиальной секрецией вазоактивных констрикторных и дилатирующих биологических субстанций в сторону вазоконстрикции обуславливает увеличение микрососудистого сопротивления коронарного русла, следствием чего является локальное перераспределение жидкости во внутриклеточный матрикс [23, 24]. Важно отметить, что не менее значимыми в развитии ХСНсФВ являются и изменения других функций эндотелия — нарушение барьерной функции, эндотелиальной паракринной активности, усиление процессов апоптоза [23, 24]. Причинами формирования ЭД при ХСНсФВ могут быть различные факторы, наиболее значимыми среди которых являются взаимодействие с клетками, продуцирующими провоспалительные соединения, образование активных форм кислорода, эндотелиальное накопление натрия, нарушающее нормальное строение клеточного гликокаликса [20, 23, 24].

Известны данные о наличии микрососудистого разрежения (рарефикации) у пациентов с ХСНсФВ [25]. Предполагается, что наличие низкоинтенсивного воспаления в миокарде приводит к микрососудистому воспалению, а при положительном хронотропном действии и высокой сократимости миокарда (например, физическая нагрузка, стресс) возникают ишемические процессы, потенцирующие снижение коронарного резерва и сердечного выброса при ХСНсФВ.

Более того, важно отметить, что систолическая функция при ХСНсФВ также нарушена. Гипертрофированные или жесткие мышечные волокна нарушают процесс единства и последовательности сокращения, что проявляется в скрытом для рутинных клинических исследований нарушении систолы, при этом показатели ФВ ЛЖ нормальные). Подтверждением нарушения сократительной функции миокарда ЛЖ при ХСНсФВ является анализ продольной глобальной деформации, или иных деформаций мышечных волокон [25, 26] (рисунок 2).

Изучение механизмов развития и прогрессирования ХСНсФВ продолжаются. Открывающиеся детали патогенетических механизмов дополняют существующие знания, а также служат перспективой для изучения новых патологических путей развития и прогрессирования ХСНсФВ.



Рис. 3 Предпосылки развития канальцевой дисфункции при ХСНсФВ.

Примечание: МЦР — микроциркуляторное русло, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ЭД — эндотелиальная дисфункция.

Особенности патогенетических механизмов развития канальцевой дисфункции при ХСНсФВ — научные данные и предпосылки. Патогенетические процессы формирования канальцевой дисфункции при ХСНсФВ изучены недостаточно, однако уже сегодня можно выделить несколько основных механизмов развития данного варианта кардиоренального синдрома. Во-первых, наиболее очевидным является действие общих ФР. Простым примером этому может служить наличие у больного артериальной гипертензии (АГ) и сахарного диабета (СД) [27]. Действие гемодинамических факторов и гипергликемии приводит к миокардиальной ригидности, с одной стороны, и гипертоническому повреждению тубулоинтерстиция и клубочков, с другой. Традиционным проявлением кардиоренального синдрома считается повреждение гломерулярного аппарата почек. Однако известно и о канальцевом ремоделировании у пациентов с АГ и СД. В повреждении канальцев важное значение играет не только непосредственное воздействие причинного фактора, но и состояние клубочков (наличие гиперфильтрации, повреждение подоцитов, продукция мезангиоцитами и подоцитами провоспалительных и профибротических соединений) [28, 29, 30]. Если на ранних стадиях хронической болезни почек фильтрационная функция может меняться динамично в зависимости от степени перфузии почечной ткани, то определение степени канальцевых повреждений, особенно в части их обратимости (наличие и выраженность канальцевого некроза) позволяет прогнозировать дальнейшее вос-

становление почечной функции в отдаленной перспективе [16].

Согласно имеющимся данным литературы, ЭД и воспаление являются ФР развития и прогрессирования повреждения канальцевого аппарата почек при ХСНсФВ. Streng KW, et al. на основании проведенных исследований продемонстрировали, что уровни показателей, отражающих канальцевую дисфункцию, были статистически значимо выше в группе пациентов с ХСНсФВ, по сравнению с больными с ХСН со сниженной ФВ (ХСНнФВ и ХСН с умеренно сниженной ФВ) [13]. Авторы статьи делают вывод, что нарушение функции почек при ХСНсФВ и ХСНнФВ обусловлено абсолютно разными механизмами — ведущей причиной патологии почек при последней является гемодинамический дисбаланс, тогда как при ХСНсФВ — ЭД и воспаление [13].

Почки представляют собой орган с уникальной системой кровоснабжения, а именно микроциркуляцией. Богатое кровоснабжение почек определяет высокую чувствительность к гипоксии, особенно эпителиальных клеток проксимальных канальцев. При наличии низкоинтенсивного системного воспаления вырабатываются вещества, в т.ч. непосредственно в канальцах, которые приводят к продукции активных форм кислорода, затем миграции лейкоцитов к эпителиальным и эндотелиальным клеткам, усугубляя гипоксию и воспаление [13].

В научной литературе большое внимание уделяется активации минералокортикоидных рецепторов, как фактора, не только участвующего в формировании низкоинтенсивного воспаления, но и запускающего механизмы активации провоспалительных факторов (плазминоген-1, трансформирующий фактор роста- β , интерлейкин-6, моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1) [13]. Известно, что минералокортикоидные рецепторы находятся не только в эпителии канальцев, подоцитах, мезангиальных клетках, но и эндотелии сосудов, гладкомышечных клетках, фибробластах. В связи с этим можно предположить непосредственное повреждение канальцевого аппарата и опосредованное, по причине повреждения клубочков, а также микроциркуляторного русла почек при минералокортикоидной активности, вызванной ХСНсФВ. Влияние минералокортикоидов на почки известно. Физиологически альдостерон действует на эпителий канальцев для реабсорбции натрия и экскреции калия. Избыточное воздействие приводит к воспалению, дистрофии, а в дальнейшем и фиброзу эпителиальных клеток канальцев [31, 32].

Данных о прямом влиянии других компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) на повреждение канальцевого аппарата при ХСНсФВ накоплено мало. На основании анализа мировой научной литературы можно предполагать

следующие механизмы. Скорее всего роль РААС в механизме канальцевой дисфункции при ХСНсФВ можно рассматривать как двусторонний процесс. Являясь регулятором активности секреции ренина, канальцы приводят к гиперсекреции РААС, в первую очередь, из-за гломерулярного повреждения. Иными словами, реализуется феномен, описываемый в литературе как нарушение гломерулярно-канальцевого баланса [33] — процесса, напрямую не зависящего от нейрогуморальной активации, а формирующегося вследствие высокой фильтрационной фракции (патологический процесс) и усиленной электролитной реабсорбции в проксимальном канальце (адаптивный процесс), как ответ на действие триггерного фактора на почки. Затем следует повышение уровня ренина в стенках афферентных и эфферентных артериол, как основных местах синтеза ренина (адаптивный процесс), и повышение гидростатического давления в клубочках [34]. Таким образом формируется механизм кардиоренального континуума: ХСНсФВ — почки. Следующим этапом является профибротическое и антидиуретическое действие, прежде всего ангиотензина II, как конечного компонента РААС, на все органы и ткани, а в первую очередь — нефрон. Описанный механизм являет собой замкнутый "порочный круг" в развитии и прогрессировании кардиоренальных взаимоотношений.

Важно также отметить следующий предполагаемый усугубляющий фактор в повреждении канальцев при ХСНсФВ. Известно, что работа канальцев — это высоко энергозатратный механизм [16, 34]. Как уже описывалось выше, установлено, что пациенты с ХСНсФВ имеют низкоинтенсивное воспаление и ЭД с развитием тканевой гипоксии и действием свободных радикалов. В связи с этим, канальцы высоковероятно являются объектом повреждения.

По мнению ряда авторов, повреждение почек, в т.ч. и канальцевого аппарата, может происходить вследствие повышенного венозного давления, которое возникает из-за миокардиальной и сосудистой жесткости, гипертонии при ХСНсФВ [25, 35]. Увеличение центрального венозного давления способствует повышению интерстициального давления, механическому повреждению канальцев, нарушению венозного оттока и, в дальнейшем, развитию гломерулярной дисфункции. Таким образом, получается, что почка находится в ограниченном почечной капсулой пространстве в условиях высокого венозного давления, т.е. сжатой окружающими тканями. В литературе данный процесс получил название "почечной тампонады" [36, 37]. Авторы считают, что явление ренальной венозной гипертензии является одним из ведущих механизмов повреждения всех почечных структур, особенно канальцевого аппарата при ХСН. Так, Boorsma EM, et al. демонстрируют снижение повреждения почечных структур при декапсулировании почки в экс-

периментальной модели сердечной недостаточности у лабораторных животных при формировании острой почечной ишемии [37] (рисунок 3).

Итак, анализ представленного материала позволяет заключить, что основной патогенетической концепцией развития канальцевой дисфункции при ХСНсФВ и самой ХСНсФВ являются действие факторов повреждения, низкоинтенсивное хроническое воспаление и гиперактивность профибротических медиаторов. Несомненно, что в случае вариабельности фенотипа ХСНсФВ вклад каждого патологического механизма будет меняться с развитием дополнительных повреждающих процессов. Однако стоит подчеркнуть, что достоверно говорить об инициаторе или объекте вторичного повреждения не представляется правильным. Возможно, патологические процессы в канальцах и сердце происходят одновременно после персистирующего действия ФР, с потенцированием механизмов повреждения и формированием "порочного круга". Возможен иной механизм — именно канальцы являются инициатором развития кардиоренального континуума при действии ФР, посредством, например, нарушения водно-электролитного гомеостаза, нейрогуморальной активации и т.д. Или имеет место наиболее распространенная гипотеза об изначальном повреждении сердца с последующим повреждением почечных структур? А может быть все перечисленные механизмы могут быть реализованы, только в различных клинических ситуациях? На сегодняшний день поиск патогенетических механизмов при ХСНсФВ активно продолжается, а повреждение канальцев почек изучено крайне мало.

Описанные предполагаемые процессы могут стать научной основой будущих исследований, которые необходимы для изучения возможностей ранней диагностики и терапии ХСНсФВ. В реальной клинической практике имеются трудности с постановкой диагноза ХСНсФВ, а маркеров почечной (традиционной гломерулярной) дисфункции длительное время нет. В случае выявления показателей нарушения функции канальцев, как показателей развития и прогрессирования кардиоренального синдрома, возможна более ранняя профилактика дальнейшего прогрессирования данного патологического процесса.

Перспектива использования маркеров канальцевой дисфункции в прогнозе ХСНсФВ

Маркеры нарушения функции канальцев почек при ХСНсФВ исследованы лишь в немногочисленных исследованиях, однако полученные результаты позволяют судить о высокой прогностической значимости и перспективности их дальнейшего изучения.

Липокалин, связанный с желатиназой нейтрофилов (neutrophil gelatinase-associated lipocalin,

NGAL) — это белок, секретируемый и экспрессируемый в проксимальных канальцах нефрона [16, 30, 38]. Предикторная значимость NGAL очень велика в диагностике острого почечного повреждения [16, 30]. В работе, проведенной Streng KW, et al., показано, что у пациентов с ХСНсФВ уровни NGAL и молекулы повреждения почек (kidney injury molecule-1, KIM-1) были повышены, что ассоциировано с повреждением проксимальных почечных канальцев [31]. Причем, данные маркеры имели более высокую предикторную значимость у пациентов с ХСНсФВ по сравнению с больными, имеющими ХСНнФВ, а также при сохранной СКФ (>60 мл/мин/1,73 м²).

Результаты субанализа исследования TOPCAT (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist Trial) продемонстрировали высоко достоверную статистическую зависимость риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерть, госпитализации по причине декомпенсации ХСН) с повышением уровней маркеров канальцевого повреждения NGAL и KIM-1 [39]. Важно отметить, что связи с величиной СКФ получено не было.

В исследовании PREVENT (Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease) длительность наблюдения за пациентами в котором составила >11 лет, было показано, что повышенное выделение альбумина с мочой и уровень цистатина С были связаны с высоким уровнем развития ХСНсФВ, тогда как статистически достоверной зависимости с ХСНнФВ данных показателей установлено не было [40]. Причем, важно отметить, что в данное исследование были включены пациенты, имеющие сердечно-сосудистые заболевания, но без ХСН. Среднее время до развития ХСНсФВ составило $8,3 \pm 3,3$ года, а до ХСНнФВ — $6,6 \pm 3,6$ лет. Иными словами, проведенное исследование является проспективным и демонстрирует высокую прогностическую значимость маркеров канальцевой дисфункции в оценке риска развития ХСНсФВ. Полученные данные авторы исследования объясняют разницей в патогенезе формирования ХСНсФВ и ХСНнФВ, подчеркивая высокую значимость ЭД и воспаления в развитии ХСНсФВ.

Цистатин С также продемонстрировал свою предикторную значимость в риске развития и прогрессирования ХСНсФВ в ряде других исследований [41–43].

В исследовании Otaki Y, et al. в качестве маркеров повреждения канальцев были выбраны N-ацетил- β -D-глюкозаминидаза (NAG) и показатель соотношения β_2 -микроглобулина к креатинину мочи [44]. В исследование были включены пациенты с ХСНсФВ в стадии декомпенсации. В результате было установлено, что увеличение показателя отношения β_2 -микроглобулина к креатинину мочи ассоциировано с тяжестью и клиническими исхода-

Таблица 1

**Характеристика маркеров канальцевой дисфункции,
ассоциированных с повышением риска сердечно-сосудистых осложнений при ХСНсФВ**

Маркер	Характеристика
NGAL	Синтез и секреция молекулы происходит преимущественно в восходящей части петли Генле и собирательных протоках в случае их повреждения [16].
KIM-1	KIM-1 представляет собой рецептор на поверхности неповрежденных эпителиальных клеток проксимальных канальцев. Функция KIM-1 состоит в связывании с фосфатидилсерином для реализации апоптоза. В связи с этим при повреждении эпителия проксимальных канальцев прогностическая значимость KIM-1 очень высока [16].
Цистатин С	Цистатин С представляет собой низкомолекулярный белок, важными свойствами которого являются его полная фильтрация клубочками и реабсорбция в проксимальных канальцах [16].
NAG	NAG является ферментом лизосом многих клеток, включая эпителиальные клетки проксимальных канальцев. Повышение фермента в моче свидетельствует об остром повреждении канальцев [16].
β_2 -микроглобулин	Низкомолекулярный белок, обнаруживаемый во многих клетках организма. Большая часть β_2 -микроглобулина фильтруется в почках и полностью реабсорбируется канальцами.

Примечание: ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, NGAL — липокалин, связанный с желатиназой нейтрофилов, KIM-1 — молекула повреждения почек, NAG — N-ацетил- β -D-глюкозаминидаза.

ми ХСНсФВ, тогда как NAG не показал прогностическую значимость.

В другом исследовании, выполненном в группе пациентов с ХСНсФВ и митральной регургитацией, повышение уровня NAG было связано с высоким риском смерти или повторных госпитализаций [45], причем данная зависимость была установлена в группе пациентов <65 лет и без тяжелой сердечно-сосудистой патологии.

В таблице 1 приведена характеристика маркеров канальцевой дисфункции, которые продемонстрировали свою предикторную значимость в прогнозе сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХСНсФВ.

Заключение

Анализ представленных данных позволяет судить о высокой актуальности изучения нового контура кардиоренального синдрома — повреждения

канальцев почек при ХСНсФВ. Главными предпосылками к выполнению научно-исследовательских работ являются единство ФР (главным образом, АГ и СД), патогенетических механизмов (низкоинтенсивное хроническое воспаление, ЭД, гиперактивность профибротических веществ) и, конечно, результаты проведенных исследований, демонстрирующих прогностическую значимость повреждения канальцевого аппарата почек у больных с ХСНсФВ. Необходимость выявления маркеров канальцевой дисфункции обусловлена возможностью расширения профилактических возможностей по замедлению этапов кардиоренального континуума — снижению фильтрационной функции и дальнейшего remodelирования миокарда и сосудистого русла.

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

Литература/References

1. Tashkenbaeva JeN, Nasyrova ZA, Jahjoev AA, et al. Chronic heart failure as a leading medical, social and economic problem. Journal of Cardiorespiratory Research. 2021;2(3):18-21. (In Russ.) Ташкенбаева Э. Н., Насырова З. А., Яхёев А. А. и др. Хроническая сердечная недостаточность как ведущая медико-социальная и экономическая проблема. Журнал кардиореспираторных исследований. 2021;2(3):18-21. doi:10.26739/2181-0974-2021-3-3.
2. Khajavi A, Moshki M, Minaee S, et al. Chronic heart failure health-related quality of life questionnaire (CHFQOLQ-20): development and psychometric properties. BMC Cardiovasc Disord. 2023; 23:165. doi:10.1186/s12872-023-03197-9.
3. Gavryushina SV, Ageev FT. Heart failure with preserved LVEF: epidemiology, "portrait" of the patient, clinical picture, diagnosis. Kardiologiya. 2018;58(S4):55-64. (In Russ.) Гаврюшина С. В., Агеев Ф. Т. Сердечная недостаточность с сохраненной ФВ ЛЖ: эпидемиология, "портрет" больного, клиника, диагностика. Кардиология. 2018;58(S4):55-64. doi:10.18087/cardio.2467.
4. Kanorskiy SG, Borisenko Ju V. Chronic Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Effective Treatment Possible? Kardiologiya. 2018;58(6):85-89. (In Russ.) Канорский С. Г., Борисенко Ю. В. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: возможно ли эффективное лечение? Кардиология. 2018;58(6):85-89. doi:10.18087/cardio.2018.6.10154.
5. Tsygankova OV, Evdokimova NE, Latyntseva LD. Chronic heart failure with preserved ejection fraction against the background of prediabetes and abdominal obesity: fat depot compartments and cardiometabolic markers. RMJ. Medical Review. 2023;7(1):22-9. (In Russ.) Цыганкова О. В., Евдокимова Н. Е., Латынцева Л. Д. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса на фоне предиабета и абдоминального ожирения: компартменты жировых депо и кардиометаболические маркеры. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(1): 22-9. doi:10.32364/2587-6821-2023-7-1-22-29.
6. Kuzmenko AA, Sokolova AA, Napalkov DA. Chronic heart failure with preserved ejection fraction: optimal drug therapy. Literature review. Sechenovsky Bulletin. 2022;13(3):4-13. (In Russ.) Кузьменко А. А., Соколова А. А., Напалков Д. А. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: оптимальная медикаментозная терапия. Обзор литерату-

- ры. Сеченовский вестник. 2022;13(3):4-13. doi:10.47093/2218-7332.2022.13.3.4-13.
7. Harper AR, Patel HC, Lyon AR. Heart failure with preserved ejection fraction. Clin Med. 2018;18(2):s24-9. doi:10.7861/clinmedicine.18-2-s24.
8. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42:3599-726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
9. Jasinska-Piadlo A, Campbell P. Management of patients with heart failure and preserved ejection fraction. Heart. 2023;109:874-83. doi:10.1136/heartjnl-2022-321097.
10. Kamyshnikova LA, Gorbachevskaya KS, Efremova OA, et al. Biomarkers of Adverse Cardiovascular Events in Kidney Disease. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023;13(4):253-62. (In Russ.) Камышникова Л.А., Горбачевская К.С., Ефремова О.А. и др. Биомаркеры развития нежелательных сердечно-сосудистых событий при заболеваниях почек. Архивъ внутренней медицины. 2023;13(4):253-62. doi:10.20514/2226-6704-2023-13-4-253-262.
11. Khan MS, Shahid I, Anker SD, et al. Albuminuria and Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2023;81(3):270-282. doi:10.1016/j.jacc.2022.10.028.
12. Mullens W, Damman K, Testani JM, et al. Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory — a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2020;22:584-603. doi:10.1002/ejhf.1697.
13. Patel RN, Sharma A, Prasad A, et al. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction With CKD: A Narrative Review of a Multispecialty Disorder. Kidney Med. 2023;5(12):100705. doi:10.1016/j.xkme.2023.100705.
14. Chen Z, Lin Q, Li J, et al. Estimated Glomerular Filtration Rate Is Associated With an Increased Risk of Death in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction. Front Cardiovasc Med. 2021;8:643358. doi:10.3389/fcvm.2021.643358.
15. Arutyunov AG, Bashkinov RA, Batluk TI, et al. Acute kidney injury in patients with chronic heart failure. South Russian Journal of Therapeutic Practice. 2021;2(3):6-17. (In Russ.) Арутюнов А.Г., Башкинов Р.А., Батлук Т.И. и др. Острое повреждение почек у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2021;2(3):6-17. doi:10.21886/2712-8156-2021-2-3-6-17.
16. Levitskaya ES, Batiushin MM. Kidney Tubules — Scientific and Applied Value. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022;12(6):405-21. (In Russ.) Левицкая Е.С., Батюшин М.М. Канальцевый аппарат почек — научное и прикладное значение. Архивъ внутренней медицины. 2022;12(6):405-21. doi:10.20514/2226-6704-2022-12-6-405-421.
17. Snetkova AA, Timofeeva NYu, Zadionchenko VS. New aspects of the pathogenesis and diagnosis of chronic heart failure with preserved ejection fraction in combination with type 2 diabetes mellitus. The Russian Archives of Internal Medicine. 2014;(2):46-50. (In Russ.) Снеткова А.А., Тимофеева Н.Ю., Задионченко В.С. Новые аспекты патогенеза и диагностики хронической сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. Архивъ внутренней медицины. 2014;(2):46-50. doi:10.20514/2226-6704-2014-0-2-46-50.
18. Youn J-C, Ahn Y, Jung HO. Pathophysiology of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. Heart Fail Clin. 2021;17(3):327-35. doi:10.1016/j.hfc.2021.02.001.
19. Maaten JM, Damman K, Verhaar MC, et al. Connecting heart failure with preserved ejection fraction and renal dysfunction: the role of endothelial dysfunction and inflammation. Eur J Heart Fail. 2016;18(6):588-98. doi:10.1002/ejhf.497.
20. Pugliese NR, Pellicori P, Filidei F, et al. Inflammatory pathways in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: implications for future interventions. Cardiovasc Res. 2022;118(18):3536-55. doi:10.1093/cvr/cvab133.
21. Matsubara J, Sugiyama S, Nozaki T, et al. Pentraxin 3 is a new inflammatory marker correlated with left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with normal ejection fraction. J Am Coll Cardiol. 2011;57(7):861-9. doi:10.1016/j.jacc.2010.10.018.
22. Collier P, Watson CJ, Voon V, et al. Can emerging biomarkers of myocardial remodelling identify asymptomatic hypertensive patients at risk for diastolic dysfunction and diastolic heart failure? Eur J Heart Fail. 2011;13(10):1087-95. doi:10.1093/eurjhf/hfr079.
23. Cornuault L, Rouault P, Duplaa C, et al. Endothelial Dysfunction in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: What are the Experimental Proofs? Front Physiol. 2022;13:906272. doi:10.3389/fphys.2022.906272.
24. De Luca M, Crisci G, Armentaro G, et al. Endothelial Dysfunction and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction — An Updated Review of the Literature. Life. 2024;14(1):30. doi:10.3390/life14010030.
25. Shah SJ, Borlaug BA, Kitzman DW, et al. Research Priorities for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Circulation. 2020;141(12):1001-26. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041886.
26. Shah AM, Claggett B, Sweitzer NK, et al. Prognostic importance of impaired systolic function in heart failure with preserved ejection fraction and the impact of spironolactone. Circulation. 2015;132:402-14. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015884.
27. Gasanov MZ, Kolomyitseva MN, Batiushin MM. The Role of Uremic Intoxication in the Development of Cardiovascular Remodeling in Patients with Chronic Kidney Disease Stages 3a-5d. The Russian Archives of Internal Medicine. 2021;11(5):370-9. (In Russ.) Гасанов М.З., Коломыцева М.Н., Батюшин М.М. Роль уремии интоксикации в развитии сердечно-сосудистого ремоделирования у пациентов с хронической болезнью почек 3А-5Д стадий. Архивъ внутренней медицины. 2021;11(5):370-9. doi:10.20514/2226-6704-2021-11-5-370-379.
28. Bazzi C, Seccia TM, Napodano P, et al. High Blood Pressure Is Associated with Tubulointerstitial Damage along with Glomerular Damage in Glomerulonephritis. A large Cohort Study. J Clin Med. 2020;9(6):1656. doi:10.3390/jcm9061656.
29. Ofstad J, Iversen BM. Glomerular and tubular damage in normotensive and hypertensive rats. Am J Physiol Renal Physiol. 2005;288:F665-72. doi:10.1152/ajprenal.00226.2004.
30. Streng KW, Hillege HL, ter Maaten JM, et al. Urinary Marker Profiles in Heart Failure with Reduced Versus Preserved Ejection Fraction. J Cardiovasc Trans Res. 2024;17:3-12. doi:10.1007/s12265-023-10356-y.
31. Luther JM, Fogo AB. The role of mineralocorticoid receptor activation in kidney inflammation and fibrosis. Kidney Int Suppl. 2022;12(1):63-8. doi:10.1016/j.kisu.2021.1.006.
32. Shibata S, Ishizawa K, Uchida S. Mineralocorticoid receptor as a therapeutic target in chronic kidney disease and hypertension. Hypertens Res. 2017;40:221-5. doi:10.1038/hr.2016.137.
33. Mullens W, Martens P, Testani JM, et al. Renal effects of guideline-directed medicaltherapies in heart failure: a consensus document from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2022;24:603-19. doi:10.1002/ejhf.2471.
34. Gewin LS. Sugar or Fat? Renal Tubular Metabolism Reviewed in Health and Disease. Nutrients. 2021;13(5):1580. doi:10.3390/nu13051580.
35. Damman K, Testani JM. The kidney in heart failure: an update. Eur Heart J. 2015;36(23):1437-44. doi:10.1093/eurheartj/ehv010.
36. Bonacchi G, Rossi VA, Garofalo M, et al. Pathophysiological Link and Treatment Implication of Heart Failure and Preserved Ejection

- Fraction in Patients with Chronic Kidney Disease. *Biomedicines*. 2024;12(5):981. doi:10.3390/biomedicines12050981.
37. Boorsma EM, ter Maaten JM, Voors AA, et al. Renal Compression in Heart Failure. The Renal Tamponade Hypothesis. *JACC: Heart Fail*. 2022;10(3):175-83. doi:10.1016/j.jchf.2021.12.005.
38. Nikiforova TA, Shchekochikhin DYU, Kopylov FYU, et al. Prognostic value of biomarkers in chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *Therapeutic Archive*. 2016;88(9):102-5. (In Russ.) Никифорова Т.А., Щекочихин Д.Ю., Копылов Ф.Ю. и др. Прогностическое значение биомаркеров при хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Терапевтический архив*. 2016;88(9):102-5. doi:10.17116/terarkh2016889102-105.
39. Salman O, Qian C, Cohen J, et al. Prognostic Significance of Tubular Injury Biomarkers in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (HFpEF). *Circulation*. 2022;146:A12661. doi:10.1161/circ.146.suppl_1.12661.
40. Brouwers FP, de Boer RA, van der Harst P, et al. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. *Eur Heart J*. 2013;34(19):1424-31. doi:10.1093/eurheartj/ehf066.
41. Xu CC, Fu GX, Liu QQ, et al. Association between cystatin C and heart failure with preserved ejection fraction in elderly Chinese patients. *Z Gerontol Geriatr*. 2018;51(1):92-7. doi:10.1007/s00391-016-1058-5.
42. Chirinos JA, Orlenko A, Zhao L, et al. Multiple Plasma Biomarkers for Risk Stratification in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(11):1281-95. doi:10.1016/j.jacc.2019.12.069.
43. Carrasco-Sánchez FJ, Galisteo-Almeda L, Pérez-Rubio I, et al. Prognostic value of cystatin C on admission in heart failure with preserved ejection fraction. *J Card Fail*. 2011;17(1):31-8. doi:10.1016/j.cardfail.2010.07.248.
44. Otaki Y, Watanabe T, Shimizu M, et al. Renal tubular damage and clinical outcome in heart failure with preserved ejection fraction and chronic kidney disease. *ESC Heart Fail*. 2023;10:2458-68. doi:10.1002/ehf2.14378.
45. Zhao T, Chen G, Zhu S, et al. Prognostic Value of Urinary N-Acetyl-β-d-Glucosaminidase as a Marker of Tubular Damage in Patients with Heart Failure and Mitral Regurgitation. *Rev Cardiovasc Med*. 2023;24(8):219. doi:10.31083/j.rcm2408219.

"Осциллометрический" метод: что это такое и всем ли пациентам он подходит для измерения артериального давления?

Посохов И. Н.¹, Мороз-Водолажская Н. Н.²

¹ФГБУ "Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна" ФМБА. Москва, Россия; ²УО "Белорусский государственный медицинский университет". Минск, Республика Беларусь

"Осциллометрический" метод, постепенно заменяющий в настоящее время традиционный аускультативный, привлекателен для практикующих врачей из-за возможности автоматизации измерений артериального давления (АД). Однако информации о его ограничениях в доступной клиническим специалистам литературе немного. Цель настоящего обзора — раскрытие таких вопросов. Для этого предварительно рассмотрены основные современные сведения об алгоритме максимальной амплитуды в расчёте АД, об особенностях локализаций, в которых возможно получение осциллометрического сигнала. Кроме этого, разобраны ограничения и недостатки метода, связанные как с аппаратурой, так и с особенностями различных групп населения. Список групп, в которых устройства для измерения АД могут оказаться неточными, в 2020-х гг. значительно расширился по сравнению с предыдущим десятилетием, что позволяет сделать вывод о возможности надёжно интерпретировать данные, получаемые осциллометрическим методом, далеко не у всех пациентов.

Ключевые слова: артериальное давление, гипертензия, осциллометрический метод, валидация сфигмоманометров.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 10/06-2024

Рецензия получена 19/06-2024

Принята к публикации 05/07-2024



Для цитирования: Посохов И. Н., Мороз-Водолажская Н. Н. "Осциллометрический" метод: что это такое и всем ли пациентам он подходит для измерения артериального давления? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(9):4075. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4075. EDN MRNKOF

Oscillometric method: what is it and is it suitable for measuring blood pressure in all patients?

Posokhov I. N.¹, Moroz-Vodolazhskaya N. N.²

¹Burnazyan Federal Medical Biophysical Center. Moscow, Russia; ²Belarusian State Medical University. Minsk, Republic of Belarus

The oscillometric method, which is gradually replacing the traditional auscultatory method, is attractive to practitioner due to the possibility of automating blood pressure (BP) measurements. However, there is little literature information about its limitations. The purpose of this review is to address such issues. For this purpose, the main modern information on the maximum amplitude algorithm for BP measurement and location features, in which it is possible to obtain an oscillometric waveform, are preliminarily considered. In addition, the limitations and disadvantages of the method associated with both the equipment and the characteristics of various population groups are analyzed. The list of groups in which blood pressure measuring devices may be inaccurate has expanded significantly in the 2020s compared to the previous decade. This suggests that the reliability of the interpretation of data obtained by the oscillometric method in a certain part of patients is limited.

Keywords: blood pressure, hypertension, oscillometric method, sphygmomanometer validation.

Relationships and Activities: none.

Posokhov I. N.* ORCID: 0000-0002-2381-0351, Moroz-Vodolazhskaya N. N. ORCID: 0000-0001-7760-9648.

*Corresponding author:
igor@posokhov.ru

Received: 10/06-2024

Revision Received: 19/06-2024

Accepted: 05/07-2024

For citation: Posokhov I. N., Moroz-Vodolazhskaya N. N. Oscillometric method: what is it and is it suitable for measuring blood pressure in all patients? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(9):4075. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4075. EDN MRNKOF

АД — артериальное давление, АМА — алгоритм максимальной амплитуды, ДАД — диастолическое АД, ДМАД — домашнее мониторирование АД, ОМВ — осциллометрические волны, ООМВ — огибающая графика амплитуды осциллометрических волн, САД — систолическое АД, УИАД — устройство для измерения АД, ISO — международная организация по стандартизации.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: igor@posokhov.ru

[Посохов И. Н.* — д.м.н., профессор кафедры терапии университета ИНО, ORCID: 0000-0002-2381-0351, Мороз-Водолажская Н. Н. — к.м.н., заведующая 2-й кафедрой внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-7760-9648].

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

- "Осциллометрический" метод привлекателен для врачей из-за автоматизации измерений артериального давления.
- В "осциллометрических" устройствах применяют алгоритм максимальной амплитуды, особенности которого отличаются у каждого производителя, и поэтому такие устройства требуют независимой валидации перед клиническим применением.

Что добавляют результаты исследования?

- Стали известны новые обнадеживающие сведения об устройствах, снабжённых запястными манжетами.
- В то же время любые устройства для измерения артериального давления, показавшие точность в валидационных исследованиях на общей группе, могут оказаться неточными в специальных (особых) группах населения.

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

- The oscillometric method is attractive to physicians due to the automated blood pressure measurements.
- Oscillometric devices use a maximum amplitude algorithm, the features of which differ among manufacturers, and therefore such devices require independent validation before clinical use.

What might this study add?

- New encouraging data has become known about wrist blood pressure monitors.
- At the same time, any blood pressure monitor that has been shown to be accurate in validation studies in the general population may be inaccurate in special population groups.

Введение

Традиционное измерение артериального давления (АД) с помощью ртутного сфигмоманометра и аускультации тонов Короткова было основным методом оценки артериальной гипертензии на протяжении почти всего XX века. В наше время получают широкое распространение электронные автоматизированные устройства, специально разработанные для получения показаний, которыми можно было бы заменить значения систолического и диастолического АД (САД и ДАД, соответственно), измеренные с помощью ртутного сфигмоманометра и аускультации. Фактически, почти все такие цифровые приборы измеряют АД "осциллометрическим" методом. Метод привлекателен для практикующих врачей из-за возможности автоматизации и ускорения измерения АД, что может быть ценно как в офисе врача, так и при внеофисных методах диагностики гипертензии, где требуются неоднократные записи показателей, и в то же время, например, при домашнем мониторинге АД (ДМАД), когда не требуется какая-либо квалификация у оператора, самостоятельно измеряющего АД у себя дома [1].

Нововведение стало особенно актуальным в связи с глобальной директивой о поэтапном отказе и замене ртутных устройств в медицинских учреждениях из-за экологических проблем¹. Но всегда ли эта замена адекватна? Несмотря на повсеместную доступность и практическое использование

автоматизированных устройств для измерения АД (УИАД), осведомлённость широкой медицинской общественности о том, как они работают, чем их измерения отличаются от эталонных инвазивных и неинвазивных измерений, какие имеются ограничения в использовании таких УИАД, остаётся низкой.

Цель настоящего обзора — раскрыть принципы работы "осциллометрических" устройств и рассмотреть ограничения, связанные как с самим методом, так и с его применением в различных группах населения.

Методологические подходы

Для достижения цели обзора проведен поиск и анализ литературных обзоров и оригинальных статей из баз данных PubMed и eLibrary в тематике "Медицина и здравоохранение". Целенаправленно проводился поиск по алгоритмам работы устройств, измеряющих АД, включая сфигмоманометры для применения на плече и запястье, с особым вниманием к их недостаткам, обусловленным как техническими особенностями оборудования, так и гемодинамическими состояниями пациентов. Ключевыми словами были: "oscillometric", "oscillometric waveform", "OVM envelope", "sphygmomanometer validations", "blood pressure guidelines", "осциллометрический", "осциллометрия", "колокол", "валидации сфигмоманометров". Источники, излагаемые положения в которых не относились к клиническому применению или дублировались, исключались. Не рассматривались также источники, в которых термин "осциллометрия" относился к методам анализа частотного поведения дыхательного аппарата в пульмонологии.

¹ Mercury in health care: policy paper. World Health Organization. Water, Sanitation and Health Team. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/69129>.

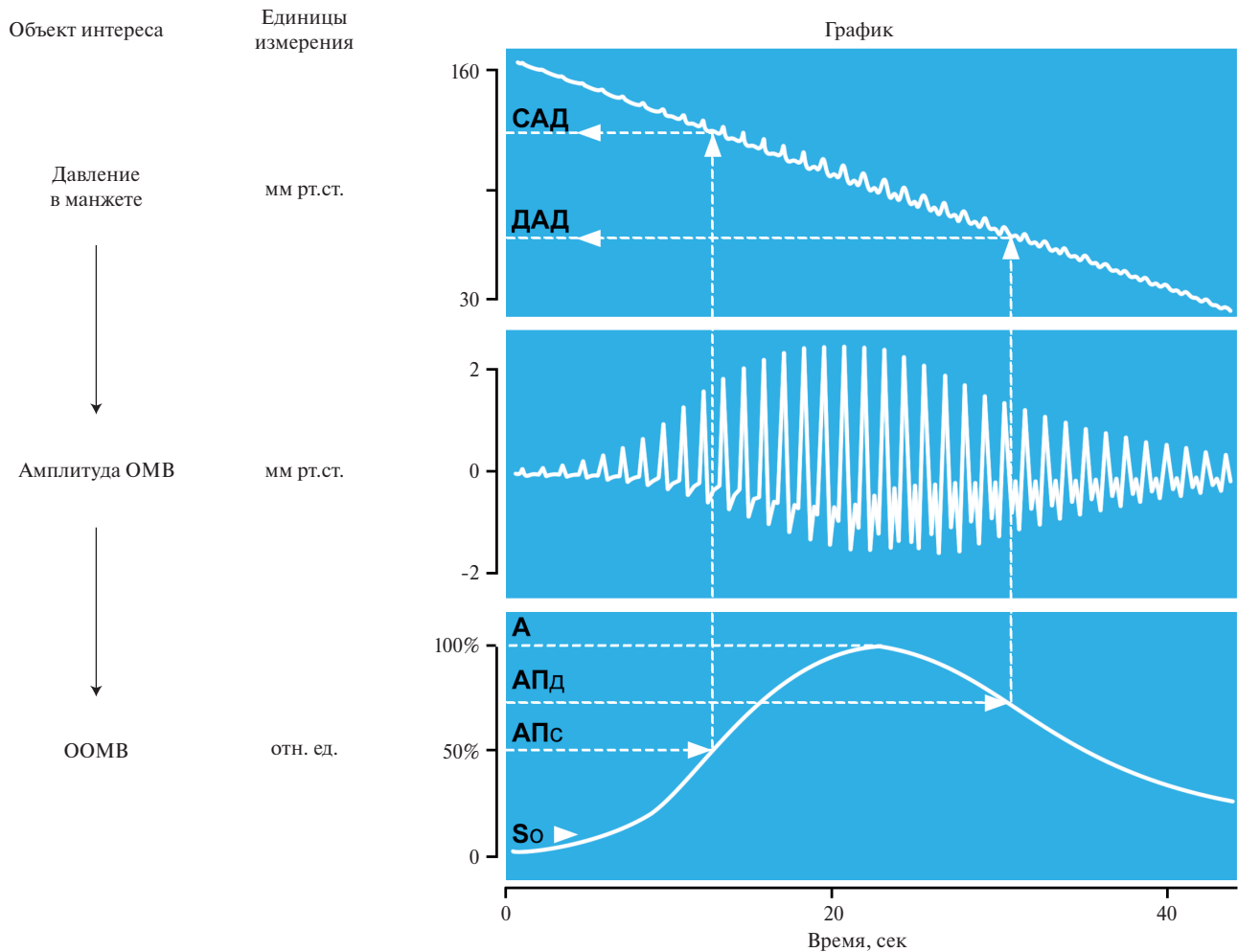


Рис. 1 Алгоритм максимальной амплитуды основан на определении давления в манжете, при котором наблюдается максимальная амплитуда осцилляций (А), принимаемая за 100%. Давление в манжете, при котором амплитуда достигает процентного соотношения АПс и падает до процентного соотношения АПд, определяют как САД и ДАД, соответственно.

Примечание: А — максимальная амплитуда "осциллометрических" волн, АПд — процент от максимальной амплитуды, соответствующий диастолическому давлению, АПс — процент от максимальной амплитуды, соответствующий систолическому давлению, ДАД — диастолическое артериальное давление, ОМВ — "осциллометрические" волны, ООМВ — огибающая графика амплитудных ОМВ, отн. ед. — относительные единицы, САД — систолическое артериальное давление, So — давление в манжете, при котором ОМВ начинают увеличиваться.

Таким образом, в обзор включено 40 источников: актуальных экспериментальных, лабораторных, клинических исследований, обзоров и согласованных мнений экспертов за последнее десятилетие.

Результаты

О терминологии

Не все автоматизированные УИАД анализируют колебания давления в манжете с одинаковой целью; в практическом применении есть небольшая часть устройств, использующих манжету только для окклюзии (сжатия) плечевой артерии и, одновременно с регистрацией АД в пневмосистеме, воспринимающих тоны Короткова с помощью микрофона, относящихся к аускультативному [2] или смешанному виду [3]. Другая, значительная часть автоматизированных УИАД, в качестве приёмника сигнала используют саму манжету и регистрируют

не только изменения давления в манжете, связанные с нагнетанием в неё воздуха и стравливанием его, но и колебания, называемые традиционно "осцилляциями". Согласно сложившейся традиции такие УИАД называют осциллометрическими.

Строго говоря, данное название используется неточно, а по выражению некоторых экспертов в области физиологии артерий даже "неверно" [4]. Согласно определению в физике, осцилляции (в русской литературе — колебания) связаны с повторяющимся во времени процессом изменения состояний системы около точки равновесия. Сигналы же, воспринимаемые манжетой, относятся к волнам, распространение которых следует рассматривать как другое физическое явление. Волны генерирует сердце при каждом сокращении, поэтому эти гемодинамические сигналы, доходящие до датчика в пневмосистеме, не могут быть названы

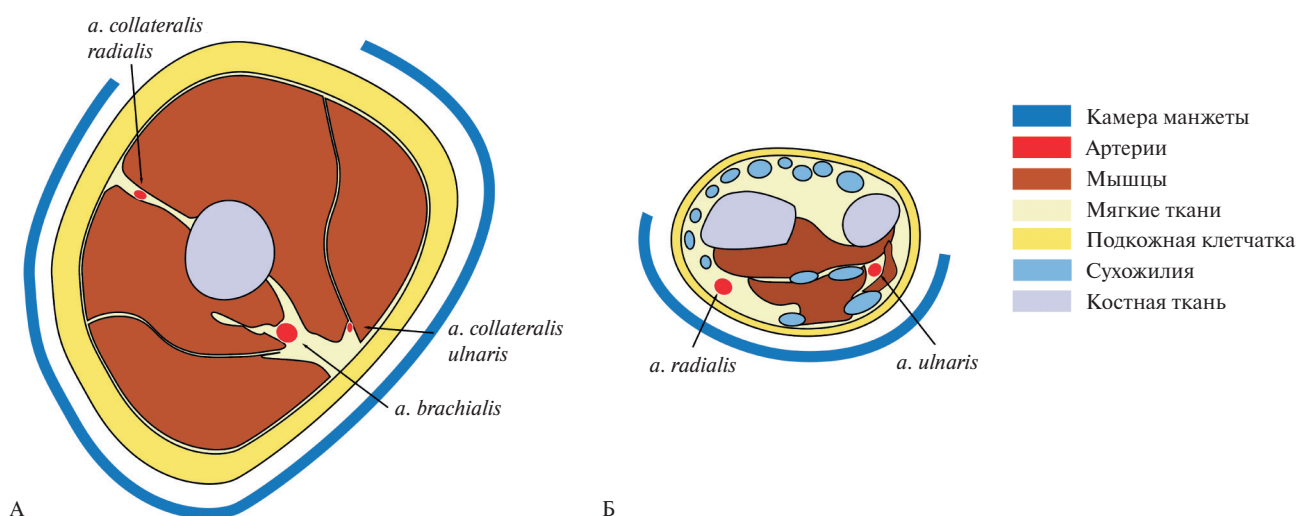


Рис. 2 Соотношение тканей в системах "манжета-рука-артерия" на уровне средней трети плеча (А) и запястья (Б).

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

осцилляциями в прямом смысле, т.к. не имеют точки равновесия.

В литературе встречаются словосочетания "осциллометрические волны" (ОМВ) (англ. *oscillometric waveform*, *OMW*) или подобные выражения, которые, впрочем, в контексте их текущего употребления могут не подразумевать никакого измерения. Несмотря на дословный перевод (лат. *oscillo* — качаюсь и др.-греч. μέτρον — мера, измеритель), сложилась и стала международной традиция прилагательным "осциллометрический" обозначать всё, что относится к соответствующим устройствам.

Другой терминологической неточностью, применение которой распространилось в специальной литературе для биоинженеров, является употребление словосочетания "система: манжета-рука-артерия" [4]. Неточность состоит в том, что, например, при измерении с наложением манжеты на плечо, окклюзии подвергается не одна плечевая артерия, а несколько: *a. brachialis*; *a. profunda brachii*; *aa. nutritiae humeri*; *aa. collateralis: media et radialis*; *aa. collateralis ulnaris: superior et inferior*; *rr. musculares*.

Алгоритм максимальной амплитуды

Аускультативный метод почти всегда подразумевает взаимодействие пациента и врача, в идеале внимательно учитывающего многие физиологические и патофизиологические особенности человека, страдающего болезнью, такие как "аускультативный провал", "бесконечный 5 тон" и т.п. В то же время при использовании осциллометрического метода тесного взаимодействия на уровне восприятия особенностей пациента меньше. При этом почти все практикующие специалисты зачастую ограничиваются лишь поверхностными знаниями о теории получения показателей в соответствующих устройствах, полагая, что инженеры продумали за них все аспекты искусства врачевания.

Для ответа на вопрос, можно ли полностью полагаться на автоматизированные УИАД, и у всех ли пациентов показания этих приборов надёжны, следует вначале рассмотреть основу теории, раскрывающей принципы данных устройств. Классическое объяснение работы осциллометрических устройств заключается в раскрытии алгоритма максимальной амплитуды (АМА) [5]. Рисунок 1 иллюстрирует процедуру обработки сигнала в автоматизированном УИАД по данному алгоритму.

Большинство автоматизированных УИАД анализируют осциллометрические сигналы в период сдвигания воздуха из манжеты, но некоторые устройства реализуют АМА в период нагнетания воздуха [6]. Записанная в данный период кривая имеет две характеристики: во-первых, компонент давления в манжете и, во-вторых, пульсации, вызванные работой сердца, т.е. ОМВ. Первым этапом обработки сигнала является отделение компонента давления в манжете для того, чтоб получить ОМВ в чистом виде.

Следует обратить внимание, что начало ОМВ не соответствуют I фазе тонов Короткова и систолическому АД, и возникает раньше. Регистрируется не начало осцилляций, а давление в манжете, при котором они начинают увеличиваться. В ранней литературе по "осциллометрическому" методу это давление обозначали S_0 ; на рисунке 1 этот момент обозначен в графике как "Огибающая ОМВ" (ООМВ).

ООМВ представляет собой график, по оси абсцисс которого указано время от начала сдвигания манжеты (или соответствующее этому времени давление внутри манжеты), а по оси ординат — значение аппроксимирующей функции, описывающей относительные значения сумм модулей амплитуд каждой осцилляции в данный промежуток вре-

мени, т.е., говоря нематематическим языком, это кривая, которая соединяет вершины каждой ОМВ, нивелируя резкие отличия в их высоте, и так, чтобы их нижние точки были расположены на одной линии со значением 0%. При этом за 100% принимается вершина ООМВ, которая соответствует максимальной амплитуде ОМВ [4]. На рисунке 1 кривая ООМВ показана в "идеальном" виде, который скорее исключение, чем правило. В реальности она не имеет никаких осей симметрии, может иметь несколько пиков, неровностей, плато, как на рисунке 2. Это может быть обусловлено, в частности, так называемым аускультативным провалом, который сопровождается снижением амплитуды пульсаций в манжете. Следует признать, что, в то время как хорошо подготовленный специалист, проводящий измерения аускультативным образом, вполне способен правильно интерпретировать тоны Короткова у пациента с "провалом" [7], разнообразие явлений, возникающее в реальной клинике, не всегда может быть охвачено шаблонными осциллометрическими алгоритмами.

Ещё одной литературной традицией, помимо термина "осциллометрический", является утверждение о том, что максимальная амплитуда ООМВ (на рисунке 1 она обозначена как А) соответствует среднему АД [8]. Можно отметить, что часто искажено и само понятие среднего АД, отражающее такое давление крови, если бы оно измерялось с помощью устройств с большой инерцией, усредняющей пульсирующие колебания самописца, или, известное большинству врачей как равное сумме диастолического и $\approx 1/3$ пульсового; это видно из публикации [9], оперирующей понятием усреднённое (англ. averaged, или среднеарифметическое) АД, что неверно.

Правдоподобным выглядит объяснение того, что амплитуда максимальна в тот момент, когда трансмуральное давление в стенке артерии равно 0 (интраартериальное АД равно экстраартериальному), т.е., когда напряжение на стенке артерии минимально [10]. В ранних экспериментальных моделях было показано, что в момент максимальной амплитуды давление в манжете почти эквивалентно среднему (среднеинтегральному) АД. Но в современной литературе этот момент не сопоставляется явным образом со среднеинтегральным АД [4], и такой подход представляется более грамотным, чем постулирование строгого соответствия среднего АД максимальной амплитуде осцилляций. Кроме этого, отмечается, что процессы, происходящие в сосудистой системе, окружающих тканях, механически взаимодействующих с манжетой в зоне компрессии и прилегающих участках, могут быть различными у разных людей, что может проявляться неодинаковым соответствием максимальной амплитуды и среднего АД и стать источником

погрешности метода [11]. Данное обстоятельство является одним из стимулов к разработке безманжеточных (безокклюзионных) устройств [12], которые, впрочем, несмотря на появление стандартов, регулирующих их валидацию, пока в большинстве своём не соответствуют этим стандартам и не находят места в клинических рекомендациях.

Ряд авторов рассматривают АМА и Алгоритм фиксированных соотношений по отдельности [5], но в последние годы чаще всего оба этих алгоритма описывают в рамках одного АМА. Фиксированные соотношения амплитуд осцилляций (на рисунке 1 они обозначены как АПс и АПд, т.е. процент от максимальной амплитуды, соответствующий систолическому давлению, и процент от максимальной амплитуды, соответствующий диастолическому давлению) подбираются эмпирически или подгоняются таким образом, чтобы эти амплитуды соответствовали тем моментам, когда давление в манжете равняется САД и ДАД. В упрощённом изложении фиксированное соотношение для САД коррелирует с точкой на ООМВ, где амплитуда волны $\sim 50\%$, а для ДАД — с точкой, в которой амплитуда $\sim 70\%$ от максимальной амплитуды. Однако указанные точки на ООМВ различаются как в разных экспериментальных моделях, описывающих метод, так и, в основном, благодаря эмпирическому характеру подбора соотношений, в разных устройствах разных производителей с разбросом для САД от 45 до 64% и для ДАД от 69 до 80% [4, 5, 8]. Поскольку каждое автоматизированное УИАД может иметь отличающиеся от остальных процессы, электронные алгоритмы и функции "подгонки" для получения АД, и ничего из указанного не раскрывается производителями публично [13], это значит, что точность каждого устройства должна определяться путем сравнения с эталонным стандартом с использованием научно принятого протокола валидации независимыми и сертифицированными (в т.ч. по надлежащей клинической практике) экспертами [14], которые в дальнейшем, в своих публикациях, дают заключение о применимости УИАД в клинических условиях. Успешная валидация устройств — это непереносимое условие использования их как в случае офисного, так и в случае внеофисных измерений [15].

Измерения в разных локализациях

Наиболее изученным, часто применяемым и развитым является способ определения АД с наложением компрессионной манжеты на плечо. Однако манжеты могут быть наложены и на другие части руки (на запястье) или на ногу (на бедро или на лодыжку). "Осциллометрические" способы определения АД на бедре или лодыжке, несмотря на заверения некоторых производителей, непригодны для клинической практики, т.к. данные локализации не позволяют точно измерять АД, а годятся лишь для

грубой детекции выраженной гипотензии [16], что, впрочем, иногда, но крайне редко, может быть применено в практике ухода за пациентами в критических состояниях.

Вторым по значению местом для исследования АД является запястье. Современные рекомендации по АГ допускают использование устройств с запястными манжетами только в исключительных случаях, у пациентов с ожирением и конечской формой плеча [15]. Однако актуальность таких устройств в настоящее время возрастает с доказательствами, возникшими при разработке и изучении клинического значения ночного ДМАД — особой формы автоматических измерений АД, начинающихся через запрограммированные промежутки после триггерного измерения перед отходом пациента ко сну, по 3 раза в течение 2 ночей [1]. Хотя эти новейшие разработки пока не вошли в клинические рекомендации, клиницисту не помешает знать основные особенности "осциллометрического" метода с регистрацией АД на запястье. Следует иметь ввиду три особенности, имеющие критическое значение: во-первых, большая доля костной ткани в объёме системы "манжета-рука-артерия", во-вторых, снижение к периферии среднего и ДАД с повышением САД, и в-третьих, большая, чем при методе с плечевой манжетой, роль изменяющегося гидростатического давления, оказывающего влияние на результаты.

На рисунке 2 представлено соотношение костной и других тканей в системах "манжета-рука-артерия" в плечевой и запястной локализации. С одной стороны, указанные выше погрешности метода, связанные с такими тканями в зоне компрессии, как скелетная мускулатура и подкожный жир, по-разному от человека к человеку механически взаимодействующие с манжетой [11], в запястной локализации практически не выражены. Но, с другой стороны, известны экспериментальные и клинические исследования, показывающие, что соотношение объёмов костной ткани к общему объёму конечности влияет на показания устройства для измерения АД. Предполагается, что из-за увеличенного объёма костей и сухожилий окклюзия артерии более трудна, и это приводит к более высоким показаниям, чем реальные [17]. Данное препятствие в точном измерении АД преодолевается разработкой усовершенствованных и более точных конструкций манжет, в т.ч. с подушкой, оказывающей локальное давление на артерию [17]. Усовершенствованные конструкции предполагают сдавление только лучевой артерии, в то время как локтевая артерия продолжает кровоснабжать кисть руки, при этом измерения не вызывают венозного застоя и ишемической боли, что особенно важно для ночного домашнего измерения АД.

Снижение к периферии среднего и ДАД с повышением САД является известным явлением

в физиологии [1, 18]. Это явление приводит к сдвигу максимума ООМВ при использовании АМА [19]. Однако, если брать точкой отсчёта плечевую артерию, эти изменения в лучевой артерии нельзя назвать выраженными; они легко корректируются в современных алгоритмах устройств для измерения АД так называемой функцией популяционной алгоритмической компенсации [17].

Наиболее известным препятствием к широкому внедрению запястных устройств являются гидростатические явления, связанные с положением руки относительно сердца [20]. Так, поднятие запястья на 1 см снижает АД ~ на 0,7 мм рт.ст. и наоборот (это ясно из соотношения высот ртутного и водяного столба 1 к 0,73556 при одинаковом давлении). Чтобы избежать данного явления и неточного измерения, используют различные приёмы: наиболее распространёнными из них являются инструкции пациенту: приводить руку в определённое положение, так чтобы запястье находилось на уровне сердца [20]; в начале 2000-х гг разрабатывались также специальные системы позиционирования.

В связи с этим необходимо дополнительно упомянуть исследование точности интраоперационного применения запястного монитора АД при выполнении бариатрической операции у пациентов с ожирением [21]. Измерения на запястье показали не только самое короткое время наполнения манжеты по сравнению с другими местами измерения, но и самую высокую точность. Хорошие показатели запястных мониторов (комфорт, точность), работающих в положении пациента лёжа, полученные в этом исследовании, могут являться дополнительными аргументами в пользу ДМАД с функцией ночного измерения. Наконец, как показывают исследования [22], измерение АД на запястье может быть достаточно точным даже у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Таким образом, единственной возможной локализацией дополнительно к плечевой, при которой возможно относительно точное измерение АД, является запястная. Однако измерение в такой локализации допустимо в клинике только в ряде случаев. Весьма перспективными представляются исследования применения устройств с запястными манжетами в области ночного ДМАД.

Ограничения и недостатки "осциллометрического" метода, связанные с оборудованием

Основные и упрощённые принципы "осциллометрических" измерений АД широко популяризированы в медицинской литературе. Некоторые авторы — сторонники метода — рассуждают даже о его превосходстве, аргументируя это только одними недостатками аускультативного, и не приводят ограничений автоматического цифрового [23]. Однако понимание возможностей измерения АД у челове-

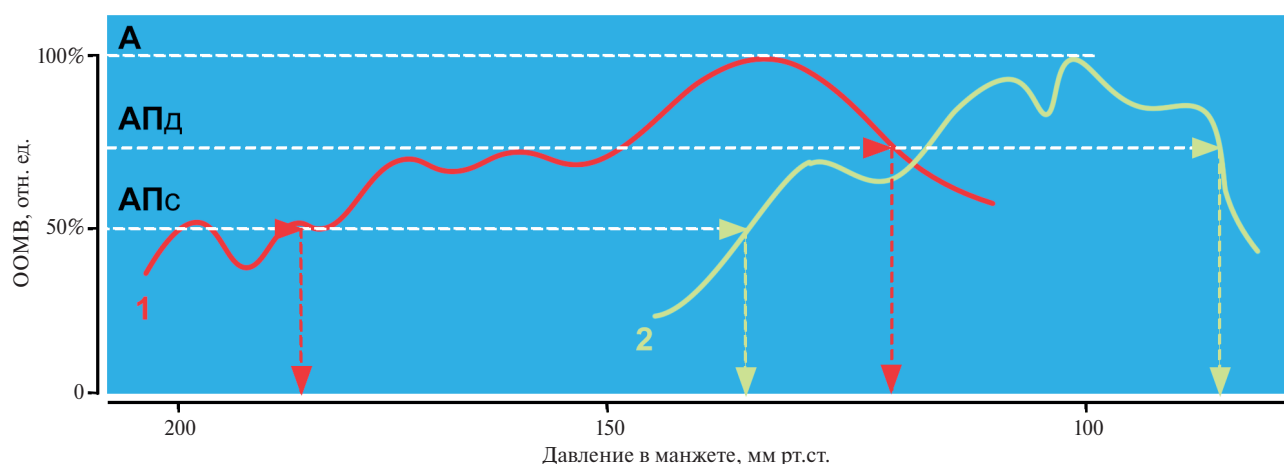


Рис. 3 Пример графиков амплитудных ООМВ у пациента при использовании манжеты слишком маленького размера (1, красная линия) и подходящей по размеру (2, зелёная линия).

Примечание: А — максимальная амплитуда осцилляций, принимаемая за 100%, АД_д — процент от максимальной амплитуды, соответствующий диастолическому давлению, АД_с — процент от максимальной амплитуды, соответствующий систолическому давлению, ООМВ — огибающие "осциллометрических" волн. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

ка при использовании подобных аргументов, как и при упрощённом раскрытии принципов, как правило, является неполным. Более углублённое понимание должно включать ограничения и недостатки "осциллометрического" подхода.

В первую очередь, следует иметь ввиду эмпирический характер ассоциации ООМВ с независимо измеренным АД. Общепринятого теоретического понимания этой взаимосвязи не существует, как и не существует единого стандартного алгоритма вычислений АД [4], поэтому производители разрабатывают (или иным образом приобретают) свои собственные алгоритмы, составленные с учетом того, как их устройство регистрирует и преобразует давление в пневмосистеме, а затем извлекает и обрабатывает импульсы.

Из вышеперечисленных этапов работы УИАД в первую очередь следует рассмотреть вопросы, связанные с системой "манжета-рука-артерия". Хорошо известно, что слишком маленький размер манжеты при аускультативном способе измерения приводит к ложно высокому АД, а слишком большой — к ложно низкому АД. В настоящее время проведено достаточно исследований, чтобы утверждать о подобных закономерностях и для осциллометрического способа [24]. Ложно высокое АД связано с изменением амплитуд ОМВ: максимальная амплитуда и последующее за ним снижение амплитуды ОМВ в случае манжеты слишком маленького размера наступает раньше, и, соответственно, при более высоком давлении в манжете (рисунок 3).

Изменение размера манжеты вызывает не только смещение ООМВ в сторону больших или меньших значений, но и изменение её морфологии, как было убедительно продемонстрировано

ещё в начале XXI века. Известно, что автоматические УИАД, имеющиеся на рынке, обычно снабжаются не менее чем 2-мя вариантами манжет разного размера. Таким образом, сфигмоманометры совместно с каждой разновидностью манжеты являются отдельными вариантами "осциллометрических" систем; и точность каждой из таких систем должна быть отдельно определена по научно принятому протоколу валидации. К сожалению, большинство опубликованных в настоящий момент валидационных исследований не касаются данного аспекта. Только недавно в современном универсальном стандарте появилось требование отдельно определять точность при каждом варианте имеющегося в наборе манжет [14].

К другим белым пятнам в вопросах, касающихся систем "манжета-рука-артерия" относятся: употребление транкокнических манжет (в форме усеченного (truncated) конуса), для определения точности которых не существует научно обоснованных эталонных стандартов; вопросы различий в точности работы АМА, определяющих фиксированные соотношения в ООМВ при разных окружностях руки в рамках диапазона одной манжеты. Другими словами, например, совершенно неясно, одинаково ли точен алгоритм вычислений АД у пациентов с окружностями плеча 23 и 31 см, входящих в диапазон, при котором применяется одна и та же стандартная манжета.

В качестве следующего после манжеты этапа работы "осциллометрических" УИАД следует рассмотреть датчик, который преобразует давление в электронный сигнал для обработки и анализа. Он аналогичен ртутному столбу, который преобразует давление в высоту с соответствующей шкалой давления, или anerоидному манометру, который

преобразует давление во вращательное движение на циферблате. Важно иметь в виду, что стандарты точности этого датчика, а также процедуры, применяемые к его калибровке (или, согласно русскоязычной традиции, поверке) и стандарты или процедуры валидации описываются отдельными, не зависящими друг от друга документами² [14, 25]. Бытует обывательское мнение о том, что для обеспечения точности электронных УИАД достаточно проводить его регулярную поверку; однако это не так, поскольку калибровка только одного вышеуказанного датчика не устраняет все остальные ограничения и недостатки метода, описываемые в данном обзоре.

В то же время, важности калибровки также может уделяться недостаточно внимания. Данные о стабильности электронных датчиков крайне немногочисленны несмотря на высокую практическую ценность и востребованность таких сведений. О целенаправленных независимых исследованиях ошибок калибровки автоматических УИАД при рутинном использовании в литературе не сообщается; известно лишь об относительно хорошей стабильности датчика, применяемого в SpaceLabs 90207 и 90217, которые, как известно, изначально разрабатывались и применялись во второй половине XX века для нужд аэрокосмической отрасли.

Дальнейшие этапы, как уже указывалось выше, обусловлены патентованными, а проще говоря, нераскрываемыми техническими особенностями, которые различаются от производителя к производителю. Однако известно, что может быть 2 принципиально различающихся метода экстракции ОМВ, при использовании которых получаются либо монополярные, либо биполярные ОМВ, а также описывается искажение этих волн, в разной степени проявляющееся при разных способах их извлечения [26]. Есть и другие, явно различимые конструктивные особенности УИАД, позволяющие понять, что точность устройств существенно различается. Например, более ранние, предложенные в конце 1970-х гг методы расчёта среднего АД требуют ступенчатого сжатия воздуха в манжете, множества допущений и аппроксимаций. Такие методы однозначно будут отличаться от более точных расчётов с технически более совершенным равномерным снижением давления в манжете и применением современных фильтров для обработки сигнала [26], таким, как в технологии Intellisense [27].

В целом, ограничения и недостатки оборудования, отвечающего за данные этапы метода, не поддаются обобщению ввиду их скрытости.

Ограничения и недостатки "осциллометрического" метода, связанные с пациентами

Помимо недостатков и ограничений, связанных с манжетами, электронными датчиками, усилителями, фильтрами и схемами, проводящими обработку, имеются также более общие моменты, связанные с природой ОМВ человека. Дело в том, что ОМВ, а также и ООМВ, не имеют единой характеристики во всех группах населения [28], а также изменяются в довольно широких пределах при естественной вариабельности характеристик артериальной гемодинамики, связанной, например, с дыхательным циклом, или при изменениях наполнения пульса, связанного с ударным объёмом [6].

Было установлено и современными исследованиями подтверждено, что ширина ООМВ значительно увеличивается с повышением АД и старением [29]. Как правило, расширение ООМВ связывают с увеличением пульсового давления. Поскольку пульсовое давление всегда больше у людей с высоким АД, особенно с изолированной систолической гипертензией, у них с большей вероятностью будет наблюдаться более широкая ООМВ. Имеются также соображения, что с увеличением АД и старением усиливается асимметрия ООМВ. Это может быть связано с разницей в поведении податливости артерии (между отрицательной и положительной областью трансмурального давления) с повышенным АД и старением [29, 30].

Клинические последствия возможных недостатков метода, связанных с неточностью определения АД при вышеуказанных особенностях ООМВ, предупреждены составителями протоколов валидации УИАД, в которых описаны требования формировать при проверке устройств соответствующие группы обследованных лиц, так, чтобы их количество в подгруппах, различающихся по АД и возрасту, было строго определённым. Предусмотрены также процедуры отдельных, специальных проверок точности в особых группах населения: у беременных женщин и у детей, т.к. в этих группах сосудистая гемодинамика, а также особенности функции и структуры артерий влияют на артериальные сигналы и, следовательно, на определение АД [14].

Однако публикаций о таких проверках существенно меньше, чем статей о валидациях УИАД для общих групп. Тем не менее, подразумевается, что даже если опубликованное исследование показало соответствие определённого УИАД требованиям протокола его проверки в общей группе, это не делает его точным в особой группе автоматически, и, соответственно, учитывая неблагоприятные последствия неточного измерения АД у беременных женщин или у детей, медицинские работники должны быть осведомлены об этом и стараться использовать только такие УИАД, которые были должным образом и успешно проверены в этих особых группах населения [14].

² Государственная система обеспечения единства измерений. Измерители артериального давления неинвазивные. Методика поверки. Р 1323565.2.001-2018 <https://www.gostinfo.ru/catalog/Details/?id=6416123>.

Таблица 1

Группы пациентов в соотношении с валидационными исследованиями устройств для измерения АД перед их клиническим применением

Характеристика группы	Контингент	Количество исследований
Общая	• Взрослые здоровые добровольцы и пациенты с артериальной гипертензией	++++
Традиционно "особые"	• Дети • Беременные женщины	++
Новые "особые" [31]	• Подростки в возрасте 12-18 лет • Пациенты с хронической болезнью почек	+
Потенциально "особые" [31]	Пациенты: • >65 лет; • с сахарным диабетом 2 типа; • с установленным сердечно-сосудистым заболеванием; • с ишемической болезнью сердца; • с инсультом; • с сердечной недостаточностью; • с болезнями периферических артерий	Исследований практически нет, но к ним призывает международная организация по стандартизации [14]

Примечание: АД — артериальное давление.

Имеется ещё довольно большое количество групп населения, которые можно отнести к особым, т.к. в них входят люди с изменёнными гемодинамикой, артериальной структурой и функцией. Так, в 2023г международная организация по стандартизации (ISO) определила новые дополнительные особые группы населения для валидационных исследований манжетных УИАД: подростки в возрасте 12-18 лет и пациенты с хронической болезнью почек [31]. Новые группы официально признаны ISO благодаря появлению валидационных исследований УИАД среди таких пациентов, причём некоторые устройства, прошедшие валидацию в общей группе, оказались неточными в этих новых особых группах.

Рабочая группа ISO представила также список потенциально особых групп, и опубликовала призыв к новым валидационным исследованиям в них. Список представлен в таблице 1. К потенциально особым группы относятся потому, что в отличие от официально признанных, в этих категориях пациентов пока не было исследований, в которых устанавливалась бы точность УИАД, но, теоретически, гемодинамика и свойства артерий могли бы привести к установлению клинической непригодности устройств (по крайней мере некоторых) для измерения в выбранном контингенте. Именно поэтому, пока не появились результаты соответствующих валидационных исследований, не следует полагаться на точность УИАД при измерениях АД в указанном в таблице 1 дополнительном списке.

Так, например, совершенно ясно, что у пациентов с клапанной болезнью сердца показатели гемодинамики существенно отличаются от таковых в общей группе, и, следовательно, отсутствие валидационных исследований "осциллометрических" УИАД не позволяет пока проводить широкое клиническое внедрение таких приборов для пациентов

с пороками сердца, и зачастую обуславливает необходимость использовать исторический более старый метод аускультативной оценки АД [32].

Критические соображения о валидационных исследованиях

Не секрет, что многих честных клиницистов тревожит всё возрастающее количество информации о неправомерном проведении научных исследований, и особенно клинических испытаний лекарств, определяемом как фабрикация или фальсификация. Тревога связана с тем, что такие исследования могут потенциально нанести вред пациентам, получающим лечение на основе полученных результатов [33]. На предотвращение такого вреда, связанного с применением фармакологических агентов, направлены все известные аспекты клинических испытаний: от этических принципов, до государственного регулирования обращения лекарственных средств. Регулированию обращения УИАД уделяется несравнимо меньше внимания, несмотря на то что, согласно исследованиям, даже незначительные (в пределах 1-2 мм рт.ст.) отклонения от требуемой точности приводят к довольно масштабным неблагоприятным последствиям на уровне популяции [34], включая связанный с артериальной гипертензией экономический ущерб [35, 36].

Пожалуй, единственным намёком на производителей, вводящих в заблуждение, является цитата из документа 2013г европейских экспертов по измерениям АД:

"Признано, что точность приборов для измерения артериального давления не должна основываться исключительно на заявлениях производителей, которые иногда могут вводить в заблуждение. Вместо этого следует требовать независимого валидационного исследования с использованием установленного протокола с результатами, опубликованными в рецензируемых журналах" [37].

По сути, в настоящее время ключевым требованием научных медицинских обществ является лишь публикация в рецензируемом журнале, по которой можно судить о точности УИАД [38], и которая может служить основанием для включения устройств в список рекомендуемых. Однако на дистанции между производством оборудования и появлением публикации совершенно нет прозрачных участков: патентованные алгоритмы и технические особенности УИАД скрыты; такого аудита и проверок, как при клинических испытаниях лекарств, во время валидационных исследований нет; не инспектируется первичный материал этих исследований, не проверяется даже фактическое наличие его и т.д. Недавно предложены красные флаги — признаки, при наличии которых производителя УИАД следует более пристально рассматривать на предмет подозрительных отклонений, включая ≥ 2 отзыванные издателями статьи о валидации, сокрытие авторами своего финансирования производителем и/или публикации ими статей в одном и том же журнале, в одном литературном стиле и даже с частично совпадающими фрагментами [14]. Однако в целом, защита граждан от последствий отклонения в точности УИАД, скрытых неправомерными способами проведения валидационных исследований, представляется довольно слабой.

Из вышеизложенного следует, что требуется усиление мер, регулирующих валидацию и оборот УИАД, включая обеспечение независимости, должной квалификации и сертификации экспертов, проводящих исследование, обязательный аудит полученных ими сведений, а также создание адекватной системы обращения с данными.

Заключение

"Осциллометрический" метод привлекателен для практикующих врачей благодаря автоматизации измерения АД, которая может быть ценна как в офисе врача, так и при ДМАД, где требуются неоднократные записи показателей пациентом самостоятельно. Автоматизация основана на концепции АМА, при которой используется анализ амплитуды осцилляций в манжете при её декомпрессии. Основной локализацией, в которой компрессионная манжета воспринимает сигналы с артерий и окружающих их тканей, является плечо. В некоторых исключительных случаях возможно использование альтернативной локализации на запястье. Исследо-

вания клинического применения альтернативного способа измерений АД пока не завершены, но имеются достаточно серьёзные перспективы в области ночного ДМАД.

Основное фундаментальное ограничение метода связано с отсутствием общепринятого теоретического понимания поведения получаемых сигналов, как нет и единого стандартного алгоритма для их получения, фильтрации и обработки. В связи с этим возникло большое разнообразие УИАД с различающейся фактической способностью точно измерять АД как у среднестатистических добровольцев, так и при меняющихся условиях в рамках одной или разных групп пациентов.

До того, как будет проведено честное, качественное, независимое валидационное исследование в каждой такой группе, точность УИАД остаётся для врачей неизвестной. Следовательно, "осциллометрический" метод подходит для измерения АД не у всех пациентов. Наиболее подходящим является применение УИАД в общей популяции людей, не имеющих выраженных, особенно патологических, изменений артериальной гемодинамики.

Несмотря на то, что давно известны так называемые особые группы (дети, беременные женщины), в которых рекомендуется проводить отдельные валидационные испытания, независимых исследований проведено относительно мало, и устройств, пригодных для таких групп, значительно меньше, чем УИАД, предназначенных для общей популяции. Поэтому следует делать тщательный выбор перед их применением, либо использовать аускультативный метод.

Ещё меньше устройств, пригодных для измерения АД у подростков 12-18 лет и пациентов с хронической болезнью почек; эти группы были официально признаны ISO особыми только недавно, в 2023г, на основе данных о различиях в валидациях УИАД разных производителей. Кроме этого, имеется список потенциально особых групп пациентов, в которых валидационные исследования пока не проводились, но, теоретически, вследствие выраженных изменений артериальной гемодинамики, на точность осциллометрических УИАД при измерениях у них АД полагаться пока не следует.

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

Литература/References

1. Beresten NF, Sandrikov VA, Fedorova SI, editors. Functional diagnostics: National guidelines. Brief edition. GEOTAR-Media, 2023. p. 388-392. (In Russ.) Берестень Н.Ф., Сандриков В.А., Федорова С.И. (ред.) Функциональная диагностика: Национальное руководство. Краткое издание. ГЭОТАР-Медиа, 2023г.с. 388-92. ISBN: 978-5-9704-7507-2.
2. Shalaev SD, Meshikhin IA. Development of an automated pressure measurement system based on the Korotkov method. Konstruktorskoe byuro (Design department). 2021;4:64-77. (In Russ.) Шалаев С.Д., Мещихин И.А. Разработка системы автоматизированного измерения давления на основе метода Короткова. Конструкторское бюро. 2021;4:64-77.

3. Zakharchenko VYu. A device for measuring blood pressure using two methods. Systems for synchronization, signal generation and processing. 2022;13(2):24-32. (In Russ.) Захарченко В.Ю. Устройство для измерения артериального давления двумя методами. Системы синхронизации, формирования и обработки сигналов. 2022;13(2):24-32.
4. Sharman JE, Tan I, Stergiou GS, et al. Automated "oscillometric" blood pressure measuring devices: how they work and what they measure. J Hum Hypertens. 2023;37(2):93-100. doi:10.1038/s41371-022-00693-x.
5. Chandrasekhar A, Yavarimanesh M, Hahn JO, et al. Formulas to Explain Popular Oscillometric Blood Pressure Estimation Algorithms. Front Physiol. 2019;10:1415. doi:10.3389/fphys.2019.01415.
6. Kumar S, Yadav S, Kumar A. Accuracy of oscillometric-based blood pressure monitoring devices: impact of pulse volume, arrhythmia, and respiratory artifact. J Hum Hypertens. 2024;38(1):45-51. doi:10.1038/s41371-023-00856-4.
7. Tikhonenko VM, Pivovarov VV, Kormilitsyn AY, et al. Evaluation of blood pressure using Korotkoff's sounds in case of auscultatory gap. Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension). 2019;25(1):90-6. (In Russ.) Тихоненко В.М., Пивоваров В.В., Кормилицин А.Ю. и др. Определение артериального давления по тонам Короткова при наличии "аускультативного провала". Артериальная гипертензия. 2019;25(1):90-6. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-1-90-96.
8. Gui Y, Chen F, Murray A, et al. Effect of Respiration on the Characteristic Ratios of Oscillometric Pulse Amplitude Envelope in Blood Pressure Measurement. Ann Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc. 2018;2018:3646-9. doi:10.1109/EMBC.2018.8512996.
9. Lewis PS; British and Irish Hypertension Society's Blood Pressure Measurement Working Party. Oscillometric measurement of blood pressure: a simplified explanation. A technical note on behalf of the British and Irish Hypertension Society. J Hum Hypertens. 2019;33(5):349-51. doi:10.1038/s41371-019-0196-9.
10. Polosin VG, Gerashchenko SI, Gerashchenko MS, et al. Model of the elastic shell in the artery — cuff system. Reliability and quality of complex systems. 2023;(3):62-73. (In Russ.) Полосин В.Г., Геращенко С.И., Геращенко М.С. и др. Модель упругой оболочки в системе артерия — манжета. Надежность и качество сложных систем. 2023;(3):62-73. doi:10.21685/2307-4205-2023-3-8.
11. Chashchin AV. Systematic analysis of the unaccounted influence of occlusive procedures for measuring blood pressure on hemodynamics and the state of the body. System analysis and control in biomedical systems. 2022;21(2):98-104. (In Russ.) Чашин А.В. Системный анализ неучитываемого влияния окклюзионных процедур измерения артериального давления на гемодинамику и состояние организма. Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2022;21(2):98-104. doi:10.36622/VSTU.2022.21.2.025.
12. Chashchin AV. Problematic questions about the effect on the state of the body and the results of measuring blood pressure of procedures with occlusive effects on the vascular system. Biomedicine Radioengineering. 2022;25(2-3):31-45. (In Russ.) Чашин А.В. Проблемные вопросы о влиянии на состояние организма и результаты измерения артериального давления процедур с окклюзионным воздействием на сосудистую систему. Биомедицинская радиоэлектроника. 2022;25(2-3):31-45. doi:10.18127/15604136-202202-04.
13. Solnceva TD, Sivakova OA, Chazova IE. From palpation of the pulse to cuff-free methods: evolution of arterial pressure measurement methods. Terapevticheskii arkhiv. 2021;93(4):526-31. (In Russ.) Солнцева Т.Д., Сивакова О.А., Чазова И.Е. От пальпации пульса до безманжетного измерения: эволюция способов определения артериального давления. Терапевтический архив. 2021;93(4):526-31. doi:10.26442/00403660.2021.04.200690.
14. Posokhov IN, Praskurnichiy EA, Orlova OS, et al. Validation Standards for Automatic Cuff-Based Sphygmomanometers: State of the Art. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2024;1:5-13. (In Russ.) Посохов И.Н., Праскурничий Е.А., Орлова О.С. и др. Стандарты проверки точности автоматических манжеточных сфигмоманометров: современное состояние дел. Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна. 2024;1:5-13. doi:10.33266/2782-6430-2024-1-05-13.
15. Gorbunov VM, Smirnova MI, Kurekhyan AS, et al. Evaluation of office and ambulatory blood pressure in the practice of a primary care physician. Guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(7):3666. (In Russ.) Горбунов В.М., Смирнова М.И., Курехян А.С. и др. Оценка клинического и амбулаторного артериального давления в практической работе врача первичного звена здравоохранения. Методические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(7):3666. doi:10.15829/1728-8800-2023-3666.
16. Lakhal K, Macq C, Ehrmann S, et al. Noninvasive monitoring of blood pressure in the critically ill: reliability according to the cuff site (arm, thigh, or ankle). Crit Care Med. 2012;40(4):1207-13. doi:10.1097/CCM.0b013e31823dae42.
17. Kim JP, Bae S, Kim YH, et al. Effect of pressurization methods on the accuracy of wrist blood pressure measurement. Ann Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc. 2010;2010:5744-7. doi:10.1109/IEMBS.2010.5627853.
18. Chigarev AV, Mikhasev GI. Biomechanics: Textbook. Minsk: Technoprint, 2004. 306 p. (In Russ.) Чигарев А.В., Михасев Г.И. Биомеханика: Учебное пособие. Минск: Технопринт, 2004. 306 с. ISBN: 985-464-501-0.
19. Liu J, Ou Y, Yan BP, et al. Comparisons of Oscillometric Blood Pressure Measurements at Different Sites of the Upper Limb. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc. 2018;2018:1168-71. doi:10.1109/EMBC.2018.8512349.
20. Karataev RN, Soiko AI, Sinitsyn IN, et al. Regression model of average blood pressure values when measured at the shoulder and wrist. Bulletin of Kazan State Technical University named after. A.N. Tupolev. 2010;1:136-40. (In Russ.) Каратаев Р.Н., Сойко А.И., Синицын И.Н. и др. Регрессионная модель средних значений артериального давления при измерениях на плече и на запястье. Вестник Казанского государственного технического университета им. А.Н. Туполева. 2010;1:136-40.
21. Mostafa MMA, Hasanin AM, Alhamade F, et al. Accuracy and trending of non-invasive oscillometric blood pressure monitoring at the wrist in obese patients. Anaesth Crit Care Pain Med. 2020;39(2):221-7. doi:10.1016/j.accpm.2020.01.006.
22. Vertkin AL, Sycheva AS, Kebina AL, et al. Comparative analysis of the results of measuring blood pressure with automatic tonometers in patients with atrial fibrillation. RMJ. Medical Review. 2021;5(4):189-95. (In Russ.) Верткин А.Л., Сычева А.С., Кебина А.Л. и др. Сравнительный анализ результатов измерения артериального давления автоматическими тонометрами у пациентов с фибрилляцией предсердий. РМЖ. Медицинское обозрение. 2021;5(4):189-95. doi:10.32364/2587-6821-2021-5-4-189-195.
23. Degtyaryov VA. To the point of auscultatory method for arterial pressure measuring in medical practice. Therapy. 2018;4(22):62-9. (In Russ.) Дегтярев В.А. К вопросу использования во вра-

- чебной практике аускультативного метода измерения артериального давления. Терапия. 2018;4(22):62-9.
24. Ishigami J, Charleston J, Miller ER 3rd, et al. Effects of Cuff Size on the Accuracy of Blood Pressure Readings: The Cuff(SZ) Randomized Crossover Trial. JAMA Intern Med. 2023;183(10):1061-8. doi:10.1001/jamainternmed.2023.3264.
25. Kuzmenkov RV, Romanovskaya AM, Romanovsky VF. Metrological features of measuring blood pressure. Chief metrologist. 2022;4(127):46-50. (In Russ.) Кузьменков Р.В., Романовская А.М., Романовский В.Ф. Метрологические особенности измерения артериального давления. Главный метрологист. 2022;4(127):46-50. doi:10.32446/2587-9677gm.2022-4-46-50.
26. Amoore JN. Extracting oscillometric pulses from the cuff pressure: does it affect the pressures determined by oscillometric blood pressure monitors? Blood Press Monit. 2006;11(5):269-79. doi:10.1097/01.mbp.0000217999.04592.7c.
27. Drobotyа NV, Guseynova ESh, Pirozhenko AA. Blood pressure measurement: method that stood the test of time. RMJ. 2018;11(I):36-40. (In Russ.) Дроботыа Н.В., Гусейнова Э.Ш., Пироженко А.А. Измерение артериального давления: метод, прошедший испытание временем. РМЖ. 2018;11(I):36-40.
28. Delfan N, Forouzanfar M. Hybrid Deep Morpho-Temporal Framework for Oscillometric Blood Pressure Measurement. IEEE J Biomed Health Inform. 2023;27(11):5293-301. doi:10.1109/JBHI.2023.3310868.
29. Pan F, He P, Pu X, et al. Influence of aging and increased blood pressure on oscillometric cuff pressure waveform characteristics. J Hypertens. 2021;39(11):2157-63. doi:10.1097/HJH.0000000000002921.
30. Metelskaya VA, Gomyranova NV, Yarovaya EB, Drapkina O.M. A complex marker for diagnosing increased arterial stiffness. Atherosclerosis. 2020;16(1):14-21. (In Russ.) Метельская В.А., Гомыранова Н.В., Яровая Е.Б., Драпкина О.М. Комплексный маркер диагностики повышенной жесткости артерий. Атеросклероз. 2020;16(1):14-21. doi:10.15372/ATER20200103.
31. Stergiou GS, Menti A, Asayama K, et al. Accuracy of automated cuff blood pressure monitors in special populations: International Organization for Standardization (ISO) Task Group report and call for research. J Hypertens. 2023;41(5):811-8. doi:10.1097/HJH.0000000000003403.
32. Posokhov IN. Valvular heart disease in the practice of a therapist: lectures. Moscow: FMBC named after A.I. Burnazyan; 2023. 134 p. (In Russ.). Посохов И.Н. Клапанная болезнь сердца в практике терапевта: лекции. М.: ФМБЦ имени А.И. Бурназяна; 2023. 134 с. ISBN: 978-5-93064-232-2.
33. Van Noorden R. Medicine is plagued by untrustworthy clinical trials. How many studies are faked or flawed? Nature. 2023;619(7970):454-8. doi:10.1038/d41586-023-02299-w.
34. Campbell NRC, Padwal R, Picone DS, et al. The impact of small to moderate inaccuracies in assessing blood pressure on hypertension prevalence and control rates. J Clin Hypertens (Greenwich). 2020;22(6):939-42. doi:10.1111/jch.13915.
35. Kontsevaya AV, Shalnova SA, Drapkina OM. ESSE-RF study: epidemiology and public health promotion. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(5):2987. (In Russ.) Концевая А.В., Шальнова С.А., Драпкина О.М. Исследование ЭССЕ-РФ: эпидемиология и укрепление общественного здоровья. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):2987. doi:10.15829/1728-8800-2021-2987.
36. Boytsov SA, Pogossova NV, Ansheles AA, et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(5):5452. (In Russ.) Бойцов С.А., Погосова Н.В., Аншелес А.А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5452. doi:10.15829/1560-4071-2023-5452.
37. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, et al. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. J Hypertens. 2013;31(9):1731-68. doi:10.1097/HJH.0b013e328363e964.
38. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). J Hypertens. 2023;41(12):1874-2071. doi:10.1097/HJH.0000000000003480.

