

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>

№ 10, 2024



Конгресс Терапии  
и профилактики

Международный конгресс  
«Терапия и профилактическая медицина»



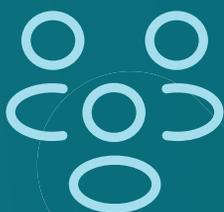
РОПНИЗ

Российское общество профилактики  
неинфекционных заболеваний

Международный конгресс

# «Терапия и профилактическая медицина»

17–19 декабря 2024 года



Площадка для открытого диалога между государствами, где будут совместно вырабатываться эффективные стратегии профилактики и лечения хронических неинфекционных заболеваний



Пространство взаимодействия поколений, где молодые учёные и признанные эксперты общаются на равных, соединяя традиции с инновациями



Место воплощения смелых решений и разработки новаторских стратегий в профилактике, диагностике и лечении хронических неинфекционных заболеваний



Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний

Российское кардиологическое общество

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

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

Журнал с открытым доступом

Журнал включен в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, К1

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

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на сайте Научной Электронной Библиотеки: [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

Правила публикации авторских материалов и архив номеров: <https://cardiovascular.elpub.ru>

Информация о подписке: [www.rosradio.ru/ru/subscription](http://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](mailto: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](http://www.onebook.ru)

Лицензия на шрифты № 180397 от 21.03.2018

Номер подписан в печать: 05.11.2024

Цена свободная

©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

# КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Основан в 2002 г.

Том 23 10'2024

## Главный редактор

Драпкина О. М. (Москва, Россия)

## Заместители главного редактора

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

## Редакционная коллегия

### Научный редактор

Метельская В. А. (Москва, Россия)

### Ответственный секретарь

Кутишенко Н. П. (Москва, Россия)

### Рабочая группа

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

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

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

## Профессиональное образование

### Заместитель главного редактора

Астанина С. Ю. (Москва, Россия)

Абдулганиева Д. И. (Казань, Россия)  
Авдеева Е. А. (Красноярск, Россия)  
Алисов Е. А. (Москва, Россия)  
Андреева Н. Д. (Санкт-Петербург, Россия)  
Ванчакова Н. П. (Санкт-Петербург, Россия)  
Жарылкасынова Г. Ж. (Бухара, Узбекистан)

Кузнецова О. Ю. (Санкт-Петербург, Россия)  
Мазуров В. И. (Санкт-Петербург, Россия)  
Ниязов Л. Н. (Бухара, Узбекистан)  
Плугина М. И. (Ставрополь, Россия)  
Теремов А. В. (Москва, Россия)  
Чумаков В. И. (Волгоград, Россия)

## Редакция журнала

### Заведующий редакцией

Минина Ю. В.

### Корректор

Чекрыгина Л. Л.

### Выпускающие редакторы

Родионова Ю. В.

Рыжов Е. А.

Рыжова Е. В.

Адрес редакции: 101990, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3, e-mail: [cardiovasc.journal@yandex.ru](mailto:cardiovasc.journal@yandex.ru), Тел. +7 (499) 553 67 78

Издатель: ООО "Силиция-Полиграф", e-mail: [cardio.nauka@yandex.ru](mailto:cardio.nauka@yandex.ru) Тел. +7 (985) 768 43 18, [www.rosradio.ru](http://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](http://www.elibrary.ru)

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

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

**Subscription:**  
[www.rosradio.ru/ru/subscription](http://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](mailto:guseva.silicea@yandex.ru)

**Translator**  
Kleschenogov A. S.

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

**Printed:** OneBook, Sam Poligraphist, Ltd.  
129090, Moscow, Protopopovskiy per., 6  
[www.onebook.ru](http://www.onebook.ru)

Font's license № 180397 or 21.03.2018

**©CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION**

# CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

founded in 2002

Vol.23 10'2024

## Editor-In-Chief

Oxana M. Drapkina (Moscow, Russia)

## Deputy Chief Editors

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

## Editorial Board

### Senior editor

Victoria A. Metelskaya (Moscow, Russia)

### Executive Secretary

Natalia P. Kutishenko (Moscow, Russia)

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

### Content Editors

Svetlana A. Berns (Moscow, Russia)  
Alexandr Yu. Gorshkov (Moscow, Russia)  
Anton R. Kiselev (Moscow, Russia)  
Evgeny O. Taratukhin (Moscow, Russia)  
Ruslan N. Shepel (Moscow, Russia)  
Igor S. Yavelov (Moscow, Russia)  
  
Andrei L. Komarov (Moscow, Russia)  
Anna V. Kontsevaya (Moscow, Russia)  
Thomas Lüscher (London, The United Kingdom)  
Mekhman N. Mamedov (Moscow, Russia)  
Sergey Yu. Martsevich (Moscow, Russia)  
David V. Nebieridze (Moscow, Russia)  
Sergey V. Nedogoda (Volgograd, Russia)  
Olga Sh. Oynotkinova (Moscow, Russia)  
Valery I. Podzolkov (Moscow, Russia)  
Pekka Puska (Helsinki, Finland)  
Michael V. Redko (Krasnodar, Russia)  
Irina A. Skripnikova (Moscow, Russia)  
Svetlana N. Tolpygina (Moscow, Russia)  
Evgeny V. Shlyakhto (St. Petersburg, Russia)

## Professional education

### Deputy Chief Editor

Svetlana Y. Astanina (Moscow, Russia)  
Diana I. Abdulganieva (Kazan, Russia)  
Elena A. Avdeeva (Krasnoyarsk, Russia)  
Evgeny A. Alisov (Moscow, Russia)  
Natalia D. Andreeva (St. Petersburg, Russia)  
Nina P. Vanchakova (St. Petersburg, Russia)  
Gauhar Zh. Zharylkasynova (Bukhara, Uzbekistan)  
  
Olga Yu. Kuznetsova (St. Petersburg, Russia)  
Vadim I. Mazurov (St. Petersburg, Russia)  
Laziz N. Niyazov (Bukhara, Uzbekistan)  
Maria I. Plugina (Stavropol, Russia)  
Alexander V. Teremov (Moscow, Russia)  
Vyacheslav I. Chumakov (Volgograd, Russia)

## Editorial office

### Editorial Assistant

Yulia V. Minina (Moscow, Russia)

### Proofreader

Chekrygina L. L. (Moscow, Russia)

### Managing editors

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

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

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

## Содержание

### Вступительное слово

5

### Оригинальные статьи

#### Артериальная гипертензия

*Сукманова А. А., Миненко И. А., Лимонова А. С., Гусейнова К. А., Башанкаева З. Б., Ершова А. И., Драпкина О. М.*

Оценка interoцепции сердца с применением поведенческих тестов у пациентов с артериальной гипертензией

6

*Королев А. И., Ососков В. С., Федорович А. А., Чащин М. Г., Дадаева В. А., Стрелкова А. В., Омеляненко К. В., Михайлова М. А., Горшков А. Ю., Драпкина О. М.*

Структурно-функциональное состояние микроциркуляторного русла кожи у мужчин с различными фенотипами артериальной гипертензии низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска

15

#### Ишемическая болезнь сердца

*Тимофеев Ю. С., Яфарова А. А., Шептулина А. Ф., Киселев А. Р., Метельская В. А., Дубовская Н. И., Драпкина О. М.*

Сравнительный анализ сывороточных уровней галанина у больных ишемической болезнью сердца с наличием и отсутствием сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса и у лиц без сердечно-сосудистых заболеваний

29

#### Ожирение

*Елиашевич С. О., Мишарова А. П., Орехова А. В., Медик Я. В., Драпкина О. М.*

Эффективность групповой когнитивно-поведенческой терапии ожирения в сочетании с диетологической коррекцией у женщин

37

*Рогожкина Е. А., Карамнова Н. С., Швабская О. Б., Джиоева О. Н., Драпкина О. М.*

Редукция массы тела и динамика рациона у пациентов с ожирением на фоне низкочастотной чрескожной стимуляции блуждающего нерва: результаты рандомизированного исследования с плацебо контролем

45

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

*Гоманова Л. И., Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Ивлев О. Е., Куценко В. А., Евстифеева С. Е., Имаева А. Э., Капустина А. В., Карамнова Н. С., Котова М. Б., Максимов С. А., Муromтсева Г. А., Швабская О. Б., Яровая Е. Б., Концевая А. В., Драпкина О. М.*

Психоземotionalный стресс у лиц с хроническими неинфекционными заболеваниями: данные ЭССЕ-РФ и ЭССЕ-РФ2

53

*Мамедов М. Н., Куценко В. А., Сейсембеков Т. З., Мехдиев С. Х., Якубова Л. В., Кежун Л. В., Муркамиллов И. Т., Кауызбай Ж. А., Жолдин Б., Драпкина О. М.*

Оценка реализации вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний на амбулаторном уровне здравоохранения в странах Содружества Независимых Государств

64

## Contents

### Address to the readers

### Original articles

#### Arterial hypertension

*Sukmanova A. A., Minenko I. A., Limonova A. S., Guseynova K. A., Bashankaeva Z. B., Ershova A. I., Drapkina O. M.*

Assessment of cardiac interoception using behavioral tests in patients with hypertension

*Korolev A. I., Ososkov V. S., Fedorovich A. A., Chashchin M. G., Dadaeva V. A., Strelkova A. V., Omelyanenko K. V., Mikhailova M. A., Gorshkov A. Y., Drapkina O. M.*

Structural and functional state of the skin microcirculation in men with different phenotypes of hypertension of low and moderate cardiovascular risk

#### Ischemic heart disease

*Timofeev Yu. S., Yafarova A. A., Sheptulina A. F., Kiselev A. R., Metelskaya V. A., Dubovskaya N. I., Drapkina O. M.*

Comparative analysis of serum galanin levels in patients with coronary artery disease with and without heart failure with reduced ejection fraction and in individuals without cardiovascular diseases

#### Obesity

*Eliashovich S. O., Misharova A. P., Orekhova A. V., Medik Ya. V., Drapkina O. M.*

Efficiency of cognitive-behavioral group therapy for obesity in combination with dietary modifications in women

*Rogozhkina E. A., Karamnova N. S., Shvabskaya O. B., Dzhiyeva O. N., Drapkina O. M.*

Weight loss and diet changes in obese patients receiving low-frequency transcutaneous vagal nerve stimulation: results of a randomized placebo-controlled study

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

*Gomanova L. I., Balanova Yu. A., Shalnova S. A., Ivlev O. E., Kutsenko V. A., Evstifeeva S. E., Imaeva A. E., Kapustina A. V., Karamnova N. S., Kotova M. B., Maksimov S. A., Muromtseva G. A., Shvabskaya O. B., Yarovaya E. B., Kontsevaya A. V., Drapkina O. M.*

Stress in individuals with noncommunicable diseases: ESSE-RF and ESSE-RF2 data

*Mamedov M. N., Kutsenko V. A., Seisembekov T. Z., Mekhdiev S. Kh., Yakubova L. V., Kezhun L. V., Murkamilov I. T., Kauzbay Zh. A., Zholdin B., Drapkina O. M.*

Evaluation of secondary prevention of noncommunicable diseases at the outpatient healthcare level in the Commonwealth of Independent States countries

## COVID-19 и болезни системы кровообращения

Карасева А. А., Афанасьева А. Д., Гарбузова Е. В.,  
Каштанова Е. В., Полонская Я. В., Шрамко В. С.,  
Логвиненко И. И., Рагино Ю. И.

Ассоциации уровней биохимических маркеров хронического и острого воспаления, абдоминального ожирения и постковидного синдрома у реконвалесцентов COVID-19

### Факторы риска

Мурашко С. С., Бернс С. А., Пасечник И. Н.  
Предоперационные факторы риска сердечно-сосудистых осложнений в некардиальной хирургии

### Совет экспертов

Драпкина О. М., Бернс С. А., Никулина С. Ю.,  
Соловьева Э. Ю.

Алгоритм скрининга додементных когнитивных нарушений у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями на приеме у терапевта. Консенсус Совета экспертов

### Обзоры литературы

Киселева А. В., Сотникова Е. А., Куценко В. А.,  
Жарикова А. А., Ершова А. И., Мешков А. Н.,  
Драпкина О. М.

Циркулирующие микроРНК и развитие коллатерального кровообращения при хронической окклюзии коронарной артерии

Хидирова Л. Д., Загорюкина С. Г.

Путь эффективной профилактики сердечно-сосудистых осложнений: обзор

Сафарян А. С.

Роль желчных кислот в атерогенезе: обзор 

### Юбилей

К юбилею профессора Светланы Анатольевны Шальной

## COVID-19 and diseases of the circulatory system

74 Karaseva A. A., Afanasyeva A. D., Garbuzova E. V.,  
Kashtanova E. V., Polonskaya Ya. V., Shramko V. S.,  
Logvinenko I. I., Ragino Yu. I.

Associations of levels of biochemical markers of chronic and acute inflammation, abdominal obesity and post-COVID syndrome in COVID-19 convalescents

### Risk factors

82 Murashko S. S., Berns S. A., Pasechnik I. N.  
Preoperative risk factors for cardiovascular events in non-cardiac surgery

### Expert consensus

92 Drapkina O. M., Berns S. A., Nikulina S. Yu.,  
Solovieva E. Yu.  
Screening algorithm for predementia cognitive impairment in cardiovascular patients at a general practitioner's appointment. Expert Consensus Statement

### Literature reviews

100 Kiseleva A. V., Sotnikova E. A., Kutsenko V. A.,  
Zharikova A. A., Ershova A. I., Meshkov A. N.,  
Drapkina O. M.  
Circulating microRNAs and collateral circulation in coronary chronic total occlusion

110 Khidirova L. D., Zakoryukina S. G.  
The way to effective prevention of cardiovascular complications: review

120 Safaryan A. S.  
Role of bile acids in atherogenesis: review 

### Jubilee

130 On the anniversary of Professor Svetlana A. Shalnova



Уважаемые читатели,

"интероцепция" описывается как способность центральной нервной системы воспринимать информацию о состоянии организма. Работа *Сукмановой А. А. и соавт.* является первым исследованием интероцепции сердца у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в возрасте от 22 до 50 лет. Полученные данные позволяют предположить, что у пациентов с АГ среднего возраста повышение интероцепции, связанное с высоким уровнем артериального давления, компенсируется формированием интероцептивного дефицита, на который не влияют дополнительные психологические и физиологические факторы.

Изменения микроциркуляторного русла являются одним из основных механизмов развития АГ. Данные фотоплетизмографии, полученные *Королевым А. И. и соавт.*, демонстрируют повышенный тонус гладкомышечных клеток терминальных мышечных артерий и распределительных артериол у мужчин с изолированной диастолической АГ. Это исследование свидетельствует о повышении общего периферического сосудистого сопротивления в качестве механизма развития изолированной диастолической АГ.

Сравнительный анализ сывороточного уровня галанина у больных ишемической болезнью сердца с наличием и отсутствием сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса и у лиц без сердечно-сосудистых заболеваний проведен *Тимофеевым Ю. С. и соавт.* Полученные результаты позволяют предположить наличие связи уровня галанина с патофизиологическими механизмами развития ишемической болезни сердца, независимо от наличия хронической сердечной недостаточности.

Два исследования посвящены проблеме ожирения. *Елиашевич С. О. и соавт.* определяют эффективность групповой когнитивно-поведенческой терапии ожирения в сочетании с диетологической коррекцией у женщин. *Рогожкина Е. А. и соавт.* представляют результаты рандомизированного исследования, посвященного снижению массы тела у пациентов с ожирением на фоне низкочастотной чрескожной стимуляции блуждающего нерва.

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



*Группой исследователей ЭССЕ-РФ и ЭССЕ-РФ2* опубликованы данные по психоэмоциональному стрессу у лиц с хроническими неинфекционными заболеваниями. Еще одной *группой исследователей* проведена оценка реализации вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний на амбулаторном уровне здравоохранения в странах Содружества Независимых Государств.

Интересным для практикующих врачей будет представленный *Советом экспертов алгоритм скрининга додементных когнитивных нарушений* у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями на приеме у терапевта.

Обзорные статьи в этом номере посвящены роли циркулирующих микроРНК в развитии коллатерального кровообращения при хронической окклюзии коронарной артерии (*Киселева А. В. и соавт.*) и роли желчных кислот в атерогенезе (*Сафарян А. С.*).

# Оценка interoцепции сердца с применением поведенческих тестов у пациентов с артериальной гипертензией

Сукманова А. А.<sup>1,2</sup>, Миненко И. А.<sup>1</sup>, Лимонова А. С.<sup>1</sup>, Гусейнова К. А.<sup>1</sup>, Башанкаева З. Б.<sup>3</sup>, Ершова А. И.<sup>1</sup>, Драпкина О. М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; <sup>2</sup>Центр нейроэкономики и когнитивных исследований, Институт Когнитивных Нейронаук, Национальный исследовательский университет "Высшая школа экономики". Москва; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО "Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова". Москва, Россия

Интероцепция определяется как восприятие висцеральных сигналов организма. В последние годы клинические исследования в данной области были сосредоточены на пациентах с неврологическими и психиатрическими расстройствами, тогда как interoцепция у пациентов с кардиологическими патологиями остается недостаточно изученной.

**Цель.** Цель исследования — изучение interoцепции сердца у пациентов с артериальной гипертензией (АГ).

**Материал и методы.** В исследование было включено 38 пациентов с АГ (22-50 лет) и 38 здоровых добровольцев (26-50 лет), сопоставимых по полу и возрасту. Интероцепция была изучена с помощью поведенческих тестов: тест с подсчетом числа сердечных сокращений и тест с нажатием. Участники заполняли опросники, направленные на оценку уровня депрессии, тревоги, алекситимии и восприятия тела.

**Результаты.** Значимых различий в interoцептивной точности между пациентами с АГ и контрольной группой обнаружено не было. Среди пациентов не было выявлено значимых корреляций между interoцепцией и психологическими, а также физиологическими характеристиками (индекс массы тела, артериальное давление).

**Заключение.** Полученные данные позволяют предположить, что у пациентов с АГ среднего возраста повышение interoцепции, связанное с высоким уровнем артериального давления, компенсируется формированием interoцептивного дефицита. Наблюдаемые эффекты связаны с этиологией кардиологического расстройства и не объясняются влиянием дополнительных психологических и физиологических факторов.

**Ключевые слова:** interoцепция сердца, артериальная гипертензия, тест с нажатием, тест с подсчетом числа сердечных сокращений, депрессия, тревога, алекситимия, восприятие тела.

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

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность Никулину Вадиму Валерьевичу, PhD, ведущему научному сотруднику Department of Neurology, Max Planck Institute for Human Cognitive and Brain Sciences, и Назаровой Марии Александровне, кандидату медицинских наук, сотруднику Центра нейроэкономики и когнитивных исследований Института когнитивных нейронаук НИУ ВШЭ, за консультацию во время проведения исследования и подготовки рукописи.

Поступила 17/09-2024

Рецензия получена 02/10-2024

Принята к публикации 25/10-2024



**Для цитирования:** Сукманова А. А., Миненко И. А., Лимонова А. С., Гусейнова К. А., Башанкаева З. Б., Ершова А. И., Драпкина О. М. Оценка interoцепции сердца с применением поведенческих тестов у пациентов с артериальной гипертензией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(10):4199. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4199. EDN UABCZR

## Assessment of cardiac interoception using behavioral tests in patients with hypertension

Sukmanova A. A.<sup>1,2</sup>, Minenko I. A.<sup>1</sup>, Limonova A. S.<sup>1</sup>, Guseynova K. A.<sup>1</sup>, Bashankaeva Z. B.<sup>3</sup>, Ershova A. I.<sup>1</sup>, Drapkina O. M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; <sup>2</sup>Center for Neuroeconomics and Cognitive Research, Institute of Cognitive Neuroscience, National Research University "Higher School of Economics". Moscow; <sup>3</sup>Lomonosov Moscow State University. Moscow, Russia

Interoception is defined as the perception of body visceral signals. In recent years, clinical studies in this area have focused on patients with

neurological and psychiatric disorders, while interoception in patients with cardiac pathologies remains poorly understood.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: asukmanova@hse.ru

[Сукманова А. А. — аспирант, лаборант-исследователь лаборатории нейромодуляции и нейровисцеральных исследований, ORCID: 0000-0001-5218-7012, Миненко И. А. — лаборант-исследователь лаборатории нейромодуляции и нейровисцеральных исследований, ORCID: 0000-0003-3131-9770, Лимонова А. С. — н.с. лаборатории клиномики, ORCID: 0000-0003-1500-3696, Гусейнова К. А. — лаборант-исследователь лаборатории нейромодуляции и нейровисцеральных исследований, ORCID: 0000-0003-3872-3362, Башанкаева З. Б. — студент Факультета фундаментальной медицины, ORCID: 0009-0001-4997-6982, Ершова А. И. — д.м.н., лаборатория клиномики, руководитель, зам. директора по фундаментальной науке, ORCID: 0000-0001-7989-0760, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

**Aim.** The aim was to investigate cardiac interoception in patients with hypertension (HTN).

**Material and methods.** The study included 38 patients with HTN aged 22-50 years and 38 healthy volunteers aged 26-50 years, matched for sex and age. Interoception was studied using the behavioral tests (mental tracking test and heartbeat detection test). Participants filled out questionnaires aimed at assessing the level of depression, anxiety, alexithymia and body perception.

**Results.** No significant differences in interoceptive accuracy were found between patients with HTN and the control group. Among the patients, no significant correlations were found between interoception and mental or physiological characteristics (body mass index, blood pressure).

**Conclusion.** The data obtained suggest that in middle-aged patients with HTN, an increase in interoception associated with high blood pressure is compensated by the formation of an interoceptive deficit. The observed effects are related to the etiology of the cardiac disorder and are not explained by the influence of additional psychological and physiological factors.

**Keywords:** cardiac interoception, hypertension, mental tracking test, heartbeat detection test, depression, anxiety, alexithymia, body perception.

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

**Acknowledgments.** The authors are grateful to Vadim V. Nikulin, PhD, leading researcher at the Department of Neurology, Max Planck Institute for Human Cognitive and Brain Sciences, and Maria A. Nazarova, PhD, researcher at the Center for Neuroeconomics and Cognitive Research, Institute of Cognitive Neuroscience, National Research University Higher School of Economics, for consultations during the study and preparation of the paper.

Sukmanova A. A.\* ORCID: 0000-0001-5218-7012, Minenko I. A. ORCID: 0000-0003-3131-9770, Limonova A. S. ORCID: 0000-0003-1500-3696, Guseynova K. A. ORCID: 0000-0003-3872-3362, Bashankaeva Z. B. ORCID: 0009-0001-4997-6982, Ershova A. I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

\*Corresponding author: asukmanova@hse.ru

**Received:** 17/09-2024

**Revision Received:** 02/10-2024

**Accepted:** 25/10-2024

**For citation:** Sukmanova A. A., Minenko I. A., Limonova A. S., Guseynova K. A., Bashankaeva Z. B., Ershova A. I., Drapkina O. M. Assessment of cardiac interoception using behavioral tests in patients with hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(10): 4199. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4199. EDN UABCZR

АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое АД, ИМТ — индекс массы тела, КГ — контрольная группа, Ме — медиана, САД — систолическое АД, СС — сердечные сокращения, ТОС — точность ощущения сердцебиений, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭМГ — электромиография, HADS — Hospital anxiety and depression scale (ростильная шкала тревоги и депрессии), TAS-20-R — Toronto Alexithymia Scale (Торонтская шкала алекситимии; опросник переведен на русский и валидирован в институте им. Бехтерева).

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- Интероцепция описывается как способность центральной нервной системы воспринимать информацию о состоянии организма. В данный момент интероцепция недостаточно исследована в группе пациентов с кардиологическими патологиями.

#### Что добавляют результаты исследования?

- Настоящая работа является первым исследованием интероцепции сердца у пациентов с артериальной гипертонией в возрасте от 22 до 50 лет.
- Проведено комплексное исследование интероцепции сердца с использованием нескольких поведенческих тестов (тест с нажатием и тест с подсчетом числа сердечных сокращений) и психологических опросников, направленных на оценку уровня депрессии, тревоги, алекситимии, восприятия тела.

### Key messages

#### What is already known about the subject?

- Interoception is described as the central nervous system ability to perceive information about the body state. At the moment, interoception has not been sufficiently studied in a group of patients with cardiac pathologies.

#### What might this study add?

- This work is the first study of cardiac interoception in patients with hypertension aged 22 to 50 years.
- A comprehensive study of cardiac interoception was conducted using several behavioral tests (mental tracking test and heartbeat detection test) and mental questionnaires aimed at assessing the level of depression, anxiety, alexithymia, and body perception.

## Введение

Интероцепция описывается как способность к восприятию сигналов внутренних органов, таких как голод, жажда, сердцебиение, дыхание и т.п. [1]. Она имеет важное значение для поддержания внутреннего гомеостаза организма и помогает адаптироваться к внешним стимулам посредством факти-

ческих или ожидаемых физиологических реакций на них. Исследование интероцепции сердечного ритма, также известной как "кардиорецепция", вызывает все больший интерес, благодаря простоте и доступности процедуры исследования, а также связи интероцепции с широким спектром неврологических и психических расстройств, таких как

шизофрения, тревожность, депрессия, расстройство аутистического спектра, инсульт [1]. Кроме того, в ряде работ описаны нарушения interoцептивной чувствительности, которые были обнаружены у пациентов с кардиологическими патологиями и вегетативными нарушениями [2].

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из ведущих факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, выступающих в качестве основной причины смертей во всем мире [3]. В исследовательской литературе большое внимание уделяется этиологии АГ, в настоящий момент представлены убедительные доказательства влияния психологических факторов на развитие болезни [4]. Интероцепция также рассматривается в качестве объяснительной модели психосоматического процесса, лежащего в основе АГ, однако представленные результаты исследований носят противоречивый характер. С одной стороны, существуют доказательства связи между АГ и снижением interoцепции [5, 6]. Предполагается, что физиологический механизм кардиоцепции основан на активации артериальных барорецепторов [7], чувствительность которых снижается при АГ [8]. Другие исследователи, напротив, утверждают, что повышенное артериальное давление (АД) может усиливать восприятие сердечной деятельности [9], что подтверждается работами по изучению пациентов с недавно диагностированной АГ [10]. На данный момент исследования в данной области малочисленны, хотя очевидно, что дальнейшее изучение interoцептивной чувствительности у пациентов с АГ позволит разработать более эффективные программы профилактики и терапевтического вмешательства, которые могут включать в себя тренинг по модуляции кардиоцепции.

Результаты ряда исследований указывают на связь между кардиорецепцией и различными психологическими состояниями и личностными особенностями, такими как тревога, депрессия, алекситимия [1] и восприятие тела [11]. Однако большинство исследований проводилось в здоровых популяциях, а связь между психологическими факторами и interoцепцией у лиц с АГ изучена недостаточно. Поскольку существуют убедительные доказательства влияния тревоги и депрессии на развитие АГ [4], исследование interoцепции в данной группе пациентов должно включать комплексные методы оценки психологического статуса участников. Такой подход позволит получить более четкое представление о природе interoцептивного дефицита при АГ.

В настоящем исследовании для оценки interoцепции использовались два поведенческих теста, позволяющих измерять точность ощущения сердцебиения: тест с подсчетом числа сердечных сокращений (СС) (Mental Tracking Test) [12] и теста с на-

жатием (Heartbeat Detection) [13]. Тест с подсчетом числа СС — широко распространенный метод, однако его часто подвергают критике, поскольку на его результаты может влиять осведомленность испытуемого о собственной частоте СС (ЧСС) [14]. Тест с нажатием является модификацией теста с подсчетом СС, в котором счет в уме заменяется нажатием на клавишу в момент ощущения сердцебиения. Модифицированный тест не требует дополнительного объема рабочей памяти. Чтобы контролировать психологические факторы, способные модулировать interoцептивную чувствительность, в исследование были включены психологические опросники.

Таким образом, цель исследования — изучение interoцептивной чувствительности в группе пациентов с АГ с помощью поведенческих тестов, оценивающих точность ощущения сердцебиений, и батареи опросников, описывающих психологический статус участников.

## Материал и методы

**Выборка исследования.** В исследование было включено 76 человек (50 мужчин, медиана [интерквартильный размах] (Me) [Q25; Q75]) = 39 [33; 45] лет). Участники были разделены на две группы, сопоставимые по полу и возрасту: лица с диагнозом АГ (38 человек, 29 мужчин, Me [Q25; Q75] = 39 [33; 44,75] лет) и контрольная группа (КГ) лиц без соматических заболеваний (38 человек, 21 мужчина, Me [Q25; Q75] = 39,5 [34; 45] лет).

В группе больных АГ диагноз устанавливали на основании действующих клинических рекомендаций [15]. В КГ были включены лица, не имеющие АГ и клинически значимой сердечно-сосудистой, эндокринной, неврологической, психической и любой острой патологии. Наличие бессимптомной АГ, нарушений ритма и проводимости сердца исключали на основании суточного мониторинга АД и электрокардиограммы (ЭКГ).

Критерии невключения в исследование: наличие клинически значимых нарушений ритма и проводимости сердца; органическая патология сердца (перенесенный инфаркт миокарда, кардиомиопатии различной этиологии, рубцовые изменения неустановленной этиологии, врожденные пороки сердца, гипертрофия миокарда  $\geq 15$  мм и пр.); значимый атеросклероз центральных или периферических артерий (стеноз артерий  $\geq 50\%$ ); ранее диагностированный синдром обструктивного апноэ сна; острое заболевание любой этиологии; психические заболевания; патология центральной нервной системы; прием лекарственных препаратов, проходящих через гематоэнцефалический барьер; нарушение функции щитовидной железы (или отсутствие её медикаментозной гормональной компенсации); системные и аутоиммунные заболевания; клинически значимое эндокринное заболевание, в т.ч. сахарный диабет любой этиологии; индекс массы тела (ИМТ)  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup>; клинически значимая патология печени, почек, легких. На момент исследования 78,9% пациентов в группе АГ регулярно принимали гипотензивные препараты: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (7 пациентов), антагонисты рецепторов ангиотензина II (19 пациентов), блокаторы

кальциевых каналов (11 пациентов), β-адреноблокаторы (11 пациентов), диуретики (6 пациентов).

Отсутствие клинически выраженных симптомов депрессии в обеих группах контролировалось с помощью опросника HADS (Hospital anxiety and depression scale; госпитальная шкала тревоги и депрессии) [16]. Участники, набравшие >11 баллов в подшкале "Оценка уровня депрессии", были исключены из исследования. Процент курящих людей в выборке составил 14,5% (КГ — 13,2%; АГ — 16,7%).

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Все экспериментальные процедуры проводились в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации. Участники дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

**Процедура исследования.** Перед началом исследования участники заполняли психологические опросники, направленные на оценку ситуативной и личностной тревожности, алекситимии и восприятия тела. Инструкции для выполнения экспериментального задания (тесты для оценки кардиоцепции) демонстрировали на компьютере, ответы участников регистрировали с помощью клавиатуры и мыши.

**Экспериментальное задание.** Блок заданий для оценки кардиоцепции включал в себя: тест с подсчетом СС и тест с нажатием на клавишу. Участникам была дана инструкция: сконцентрироваться на ощущении сердцебиения и не пальпировать свой пульс на запястье или на шее, искусственно усиливая interoцептивную чувствительность. Перед каждым тестом проводилась тренировочная сессия, которая помогала участникам изучить условия задания и сформировать концентрацию, направленную на восприятие СС. В обоих тестах участники сообщали только о воспринимаемых СС и, в случае отсутствия ощущений сердцебиения, могли дать нулевой ответ.

В тесте с подсчетом СС от участников требовалось считать удары своего сердца в течение рандомизированных временных интервалов (25, 30, 35, 40, 45 и 50 сек). Перед тестом была проведена тренировка продолжительностью 25 сек. Точность ощущения сердцебиений (ТОС) оценивалась по модифицированной формуле индекса Шандри (Schandry index) [12], предложенной Garfinkel SN, et al. [17]. Модифицированный индекс позволяет корректировать ТОС в случае, если количество подсчитанных участником сердцебиений значительно превышает реальные СС:

$$ТОС = \frac{1}{6} \sum \left( 1 - \frac{|СС_{реал.} - СС_{ощущ.}|}{0,5 \times (СС_{реал.} + СС_{ощущ.})} \right),$$

где  $СС_{реал.}$  — число фактических СС, измеренных с помощью ЭКГ, и  $СС_{ощущ.}$  — количество СС, которое ощутили участники.

В тесте с нажатием участникам было необходимо отслеживать свое сердцебиение в течение 2,5 мин и нажимать на кнопку клавиатуры указательным пальцем ведущей руки после каждого ощущаемого сердечного сокращения. Движения указательного пальца во время теста регистрировались с помощью электромиографии (ЭМГ) для определения точного момента начала нажатия. Тесту предшествовала 10-сек тренировка. После завершения теста участники выполняли контрольное задание, в кото-

ром они нажимали на клавишу в такт внешним звуковым стимулам (10 Гц).

Для расчета ТОС в тесте с нажатием были использованы два подхода: точность на основе задержки (delay based) [18] и индекс Шандри [12].

Точность на основе задержки включает в себя количество нажатий на клавишу, которые попадали во временное окно после предшествующего R-пика. Временное окно для каждого участника определялось на основе средней ЧСС на протяжении всего эксперимента: 750 мс для частоты пульса <69,75; 600 мс для частоты пульса от 69,75 до 94,25; 400 мс для частоты пульса >94,25. ТОС оценивался по формуле:

$$ТОС(\text{на основе задержки}) = 1 - \frac{СС_{реал.} - СС_{ощущ.}}{СС_{реал.}},$$

где  $СС_{реал.}$  — число фактических СС, измеренных с помощью ЭКГ, и  $СС_{ощущ.}$  — количество нажатий на клавишу, которые попадали во временное окно после предшествующего R-пика.

Индекс Шандри рассчитывали по представленной выше формуле, но в качестве  $СС_{ощущ.}$  была использована сумма всех нажатий на клавишу без учета времени их появления.

**Психологические опросники.** Исследование психоэмоционального состояния и личностных черт участников проводилось с помощью опросников, предназначенных для оценки уровня ситуативной и личностной тревожности, депрессии, алекситимии и восприятия тела.

Шкала тревоги Спилбергера (State-Trait Anxiety Inventory, STAI) [19] использовалась для оценки уровня тревожности. Шкала содержит 20 высказываний, относящихся к тревожности как состоянию, переживаемому в текущий момент (реактивная или ситуативная тревожность), и 20 высказываний, исследующих тревожность как устойчивую личностную черту (личностная тревожность). Каждое утверждение оценивается от 1 до 4 баллов. На русский язык методика была адаптирована Ю.Л. Ханиным [20].

Госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS [16] — широко применяемый скрининговый опросник, обладающий высокой дифференциальной валидностью [21]. HADS включает в себя две подшкалы для оценки тревоги и депрессии, каждая из которых состоит из 7 вопросов, оцениваемых от 0 до 3 баллов. Результаты от 8 до 10 баллов соответствуют субклиническому уровню проявления тревоги или депрессии, >11 баллов — клиническому уровню.

Торонтская шкала алекситимии TAS-20 (Toronto Alexithymia Scale) [22] использовалась для оценки алекситимии, проявляющейся в виде трудностей в распознавании и выражении эмоциональных переживаний и телесных ощущений. В шкалу входят 20 вопросов, оцениваемых от 1 до 5 баллов. Общий индекс алекситимии рассчитывается как сумма трех подшкал: трудности в описании чувств, трудности с идентификацией чувств и внешне-ориентированное мышление. Опросник был переведен на русский язык и валидирован в институте им. В. М. Бехтерева (TAS-20-R) [23].

Краткая версия опросника восприятия тела ВРQ-SF (Body Perception Questionnaire-Short Form) [24] разработана для оценки восприятия тела и вегетативной реактивности. Опросник включает в себя 46 вопросов, оцениваемых от 1 до 5 баллов. Восприятие тела описы-

Таблица 1

## Клиническая характеристика участников исследования

Показатель	Пациенты с АГ	КГ	p
	n=38	n=38	
Возраст, Ме [Q25; Q75] (лет)	39 [33; 44,75]	39,5 [34; 45]	0,86 <sup>a</sup>
Пол, количество мужчин, n (%)	29 (76,3)	21 (55,3)	0,09 <sup>b</sup>
ИМТ, Ме [Q25; Q75] (кг/м <sup>2</sup> )	28 [25,5; 29,7]	24,7 [22,4; 26,9]	0,001 <sup>a</sup>
Курение, n (%)	6 (16,7)	5 (13,2)	1 <sup>b</sup>
Прием гипотензивных препаратов, n (%)	30 (79)	0	>0,001 <sup>b</sup>
ДАД, Ме [Q25; Q75] (мм рт.ст.)	88,3 [78,5; 94,5]	80 [70,2; 84]	>0,001 <sup>a</sup>
САД, Ме [Q25; Q75] (мм рт.ст.)	121 [112,5; 132]	110 [104,5; 120]	>0,001 <sup>a</sup>
Срок постановки диагноза АГ (лет)	5 [1; 9,5]	—	—

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, КГ — контрольная группа, САД — систолическое артериальное давление, Ме — медиана, [Q25; Q75] — интерквартильный размах. Значимые p-значения выделены жирным шрифтом. Статистические критерии, использованные для сравнения клинических характеристик между группами: <sup>a</sup> — непараметрический критерий Вилкоксона для независимых выборок; <sup>b</sup> — критерий согласия  $\chi^2$ ; <sup>c</sup> — t-критерий Стьюдента; p — уровень значимости.

вается в рамках трех шкал: восприятие тела (BPQ-BA), наддиафрагмальная (BPQ-sup) и поддиафрагмальная (BPQ-sub) реактивность вегетативной нервной системы. Опросник был адаптирован на русский язык коллективом рабочей группы. Были выполнены процедуры прямого и обратного перевода, а также была получена экспертная оценка от носителя английского языка.

**Электрофизиологические данные.** Во время эксперимента проводилась регистрация ЭМГ и ЭКГ с помощью усилителя NVX-52 (Medical Computer Systems, Ltd) при частоте дискретизации 500 Гц.

Для записи ЭКГ были использованы три пары электродов с биполярным монтажом, установленных на левой и правой сторонах тела: первую пару устанавливали на переднюю поверхность предплечья, вторую — на 2 см ниже ключиц в подключичной ямке, третью — на шею [25]. Для расчета R-пиков использовались отведения, установленные на предплечьях. Они продемонстрировали наибольшие амплитуды R-пиков и были наименее подвержены влиянию двигательной активности. Определение R-пиков и экстрасистолических сокращений выполнялось полуавтоматизировано с помощью пакета MNE-Python, с последующей визуальной проверкой врачами-кардиологами. В расчете ТОС учитывались как пики синусового ритма, так и экстрасистолы.

Для записи ЭМГ был использован биполярный монтаж с установкой активных Ag/AgCl электродов на первую дорсальную межкостную мышцу и сустав указательного пальца ведущей руки участника. Данные ЭМГ были использованы для корректировки времени нажатия на клавишу в тесте с нажатием. Для определения начала мышечного сокращения применялся пакет neurokit2, использующий для расчета оператор энергии Тигера-Кайзера и определяющий пороговое значение начала нажатия по методу biosppy. На первом этапе данный алгоритм определял начало мышечного сокращения в интервале 0,25 сек до маркера нажатия клавиши и рассчитывал среднее время задержки между началом сокращения мышцы и маркером нажатия на клавишу. На втором этапе проводилась коррекция расположения маркера на записи путем вычитания средней задержки, рассчитанной на предыдущем шаге, если мышечное сокращение не регистрировалось вблизи маркера нажатия.

**Клинические данные.** Перед исследованием было проведено измерение роста и веса участников с расчетом ИМТ по формуле: ИМТ = вес (кг)/рост (м)<sup>2</sup>.

После проведения поведенческих тестов для оценки interoцепции было измерено систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) АД.

**Статистический анализ.** Анализ проводился с помощью среды R 4.3.1 с открытым исходным кодом. Перед началом анализа данные были проверены на соответствие требованиям нормального распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для сравнения ТОС и результатов психологических опросников между группами использовался непараметрический критерий Вилкоксона для независимых выборок (W) с поправкой на множественные сравнения Бонферрони. Для исследования взаимосвязей между оценками ТОС и результатами психологических опросников, а также показателями ИМТ, САД и ДАД использовался двусторонний коэффициент ранговой корреляции Спирмена с поправкой на множественные сравнения Бонферрони. Уровень значимости для всех проверяемых гипотез соответствовал 0,05.

## Результаты

Клиническая характеристика участников, входящих в группы АГ и КГ, представлена в таблице 1. Результаты психологических опросников и оценки ТОС для обеих групп показаны в таблице 2.

Анализ различий между группами АГ и КГ по показателям ТОС для двух тестов (тест с нажатием, тест с подсчетом СС) не выявил значимых результатов. Сравнение оценок ТОС между пациентами с АГ, принимавшими гипотензивную терапию (n=30) и не использующими ее (n=8), также не продемонстрировало значимых различий. Изучение различий между группами по результатам психологических опросников показало значимый результат для шкалы "Трудности с идентификацией чувств" (W=941,5; p=0,02) и для Общего индекса алекситимии (W=948,5; p=0,02), входящих в опросник TAS-20-R. Однако после применения поправки Бонфер-

Таблица 2

Результаты оценки interoцепции и психологического статуса участников

Показатель, Me [Q25; Q75]	Пациенты с АГ	КГ	p	p-корр.
<b>ТОС</b>				
Тест с подсчетом СС	0,45 [-0,14; 0,72]	0,31 [-0,68; 0,73]	0,68	2,03
Тест с нажатием (индекс на основе задержки)	0,27 [0,06; 0,42]	0,19 [0,01; 0,42]	0,64	1,91
Тест с нажатием (индекс Шандри)	0,32 [0,09; 0,52]	0,23 [0,02; 0,55]	0,85	2,54
<b>Психологические опросники (баллы)</b>				
STAI (личностная тревожность)	36 [31; 42,75]	35 [29,25; 38,75]	0,28	3,07
STAI (реактивная тревожность)	20 [16,25; 26]	20,5 [16,25; 23,75]	0,78	8,52
HADS (оценка уровня тревожности)	4 [2; 8]	4 [2; 5,75]	0,66	7,23
HADS (оценка уровня депрессии)	2 [0,25; 4,75]	2,5 [1; 4,75]	0,7	7,66
TAS-20-R (трудности в описании чувств)	13 [8,25; 17,75]	10,5 [8; 14,75]	0,18	1,99
TAS-20-R (трудности с идентификацией чувств)	10,5 [7; 16]	7 [5; 10,75]	0,02	0,25
TAS-20-R (внешне-ориентированное мышление)	11 [8; 14,75]	9 [8; 11]	0,2	2,45
TAS-20-R (общий индекс алекситимии)	36,5 [28; 43]	27,5 [24; 34]	0,02	0,21
BPQ-SF (восприятие тела)	55,5 [48,25; 66,5]	52 [41,25; 57,75]	0,12	1,36
BPQ-SF (наддиафрагмальная реактивность вегетативной нервной системы)	20 [17; 23]	18 [16; 20]	0,12	1,33
BPQ-SF (поддиафрагмальная реактивность вегетативной нервной системы)	11 [8,25; 12]	11 [8,25; 12]	0,97	10,67

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, КГ — контрольная группа, Me — медиана, [Q25, Q75] — интерквартильный размах, STAI — шкала тревоги Спилбергера, HADS — госпитальная шкала тревоги и депрессии, TAS-20-R — Торонтская шкала алекситимии, BPQ-SF — краткая версия опросника восприятия тела. Точность ощущения сердцебиений (ТОС) в тесте с подсчетом сердечных сокращений (СС) оценивалась от -1 до 1, в тесте с нажатием — от 0 до 1. Для обоих тестов оценка 1 соответствовала максимальной точности, p — уровень значимости, p-корр. — скорректированный уровень значимости после применения поправки на множественные сравнения, W — непараметрический критерий Вилкоксона для независимых выборок. Значимые результаты выделены жирным шрифтом.

рени для 11 сравнений (11 шкал психологических опросников) данные результаты свою значимость не подтвердили.

В группе пациентов с АГ корреляционный анализ между оценками interoцептивной чувствительности, измеренной с помощью теста с подсчетом СС (модифицированный индекс Шандри) и теста с нажатием (индекс на основе задержки, индекс Шандри), и результатами психологических опросников (STAI, TAS-20-R, BPQ-SF, HADS) значимых различий не выявил. Корреляция между оценками ТОС для всех тестов в группе АГ и показателями ИМТ, САД и ДАД также не обнаружила значимых взаимосвязей. Значимость на уровне тенденции была обнаружена между оценками ТОС в тесте с подсчетом СС и шкалой "Трудности с идентификацией чувств", входящей в опросник TAS-20-R ( $r=0,29$ ;  $p=0,079$ ), а также с показателями САД ( $r=-0,32$ ;  $p=0,054$ ). Однако после применения поправки Бонферрони для 14 сравнений (11 шкал психологических опросников и 3 физиологических фактора — ИМТ, САД и ДАД) различия утратили свою значимость.

### Обсуждение

Настоящее исследование было направлено на изучение interoцептивной чувствительности у пациентов с АГ. В ходе исследования не было обнаружено значимых результатов, указывающих на раз-

личие в оценках interoцептивной точности между пациентами с АГ и КГ. Также в группе пациентов с АГ не было обнаружено значимых ассоциаций interoцепции с психологическими (депрессия, тревога, алекситимия, восприятие тела) и физиологическими (ИМТ, САД, ДАД) характеристиками участников.

В настоящее время исследования interoцепции в группе пациентов с АГ остаются малочисленными и демонстрируют противоречивые результаты. Существующие исследования значительно отличаются друг от друга как критериями включения участников (длительность заболевания, прием терапии, возраст), так и дизайном исследования (использование различных методик для оценки interoцепции).

Так, группа Koroboki E, et al. [10] обнаружила повышенную interoцептивную точность у пациентов с недавно диагностированной АГ в сравнении с КГ. Участники в возрасте  $48,3 \pm 9,7$  лет не принимали регулярную гипотензивную терапию и их средние показатели САД и ДАД соответствовали  $152 \pm 20$  и  $95 \pm 10$  мм рт.ст. Для оценки interoцепции авторы использовали поведенческий тест с обратной связью [26]. В этом тесте участникам необходимо было прослушать последовательность из звуковых сигналов, а затем оценить, были ли эти звуки синхронны или асинхронны их сердцебиению. Полученные в исследовании результаты де-

монстрируют связь между повышением ЧСС и АД и улучшением навыков интероцепции вследствие активации симпатической нервной системы. Такая зависимость была ранее подтверждена на здоровой популяции, где фоне физической нагрузки демонстрировалась положительная корреляция между интероцептивной чувствительностью и показателями ЧСС, АД, ударного объема, силой СС и сердечным выбросом [9].

В работах группы Yoris A, et al. [5, 6] было продемонстрировано снижение интероцептивной чувствительности у пациентов с АГ в сравнении со здоровыми добровольцами. Два представленных исследования включали в себя частично совпадающую выборку участников в возрасте  $67,86 \pm 9,09$  лет с ранее установленным диагнозом АГ (срок постановки диагноза от 0,1 до 10 лет на момент исследования). Все пациенты принимали гипотензивную терапию, которая была приостановлена за 48 ч до исследования. Средние показатели САД и ДАД на момент исследования составили 136,5 и 85,4 мм рт.ст., соответственно. Для оценки интероцепции был использован поведенческий тест с нажатием, а также анализ амплитуды сердечных вызванных потенциалов, полученных с применением метода электроэнцефалографии. Зарегистрированное снижение интероцепции в группе пациентов с АГ авторы интерпретируют как следствие нарушения работы барорецепторов в сонной артерии, возникающего при хроническом повышении АД [8]. Согласно одной из ведущих объяснительных моделей интероцепции, барорецепторы обеспечивают функционирование периферического механизма кардиоцептивной чувствительности, влияющего на сознательные суждения о ЧСС [7]. Однако недавние исследования на животных моделях показали, что пульсация давления в артериальных сосудах головного мозга способна активировать механо-чувствительные ионные каналы, тем самым осуществляя процесс интероцептивной модуляции нейрональной активности в центральной нервной системе [27]. Будущие исследования должны продемонстрировать, насколько этот механизм вносит вклад в ТОС и изучить его связь с интероцептивным дефицитом при АГ.

Настоящее исследование по своему дизайну сравнимо с работами Yoris A, et al. [5, 6]. Большая часть пациентов с АГ на момент проведения исследования принимала гипотензивную терапию, средний срок постановки диагноза составлял  $6 \pm 5,6$  лет, а для оценки интероцепции был использован тест с нажатием. Однако возраст участников данного исследования (22–50 лет) и средние показатели САД и ДАД ( $124,32 \pm 13,54$  и  $86,83 \pm 10,51$  мм рт.ст.) отличались от выборки, представленной в работах Yoris A, et al. Известно, что с возрастом наблюдаются снижение интероцептивной чувствительно-

сти [28] и ослабление барорецепторного рефлекса [29]. Можно предположить, что хроническое повышение АД ускоряет формирование нарушений барорецепторной функции и, как следствие, приводит к более выраженному снижению интероцепции в старшей возрастной группе с АГ. Эта гипотеза также согласуется с результатами, полученными Kobokoki E, et al. [10], поскольку в выборку исследования входили лица среднего возраста с недавно диагностированной АГ. Для участников исследования не был характерен устойчивый дефицит барорецепторной функции и в отсутствие гипотензивной терапии повышенные АД и ЧСС стали ведущими факторами, повлиявшими на увеличение интероцептивной чувствительности.

В настоящем исследовании, несмотря на прием гипотензивных препаратов большей частью пациентов с АГ, показатели САД и ДАД в группах пациентов и здоровых добровольцев значительно различались. Повышенное АД является фактором, усиливающим интероцепцию [10], и стоило ожидать повышения интероцептивной чувствительности в группе АГ. Однако отсутствие значимых различий в оценке интероцепции между группами может указывать на формирование дефицита барорецепторной функции у лиц среднего возраста, который будет усиливаться по мере старения. Насколько нам известно, на данный момент исследований интероцепции у пациентов с АГ в возрасте от 22 и 50 лет не проводилось и текущий проект является первой работой, включающей данную возрастную группу. Полученные результаты свидетельствуют о том, что для исследования интероцепции у лиц с АГ среднего возраста требуется разработка дизайна, включающего в себя модуляцию интероцепции в ходе эксперимента с помощью тренировки, направленной на увеличение интероцептивной чувствительности, либо физической нагрузки. Такой подход позволит более точно изучить кардиоцепцию в данной возрастной группе, поскольку для пациентов с АГ характерен прием гипотензивных препаратов и их отмена на длительное время может представлять опасность для пациентов, а проведение исследования интероцепции в покое может затруднить интерпретацию результатов в связи с одновременным влиянием на них факторов повышенного давления и процесса формирования интероцептивного дефицита.

Изучение корреляции психологических факторов с оценками ТОС в группе пациентов с АГ также не продемонстрировало значимых взаимосвязей. Полученный результат может быть объяснен двумя факторами. Во-первых, изучение влияния психологических факторов на феномен интероцепции не являлось главной целью настоящей работы, поэтому результаты опросников не служили критериями включения в исследование, а выраженная

депрессивная симптоматика входила в критерии невключения. В связи с этим в выборку не вошло достаточное количество участников, демонстрирующих ярко выраженные признаки тревоги, депрессии, алекситимии и повышенные или пониженные способности восприятия тела. Результаты опросников были использованы для контроля оценок ТОС, чтобы исключить влияние дополнительных факторов на interoцептивную чувствительность. Во-вторых, несмотря на существующие доказательства связи interoцепции с такими психологическими параметрами как депрессия, тревога, алекситимия [1] и восприятие тела [11], некоторые исследования указывают на отсутствие зависимости между этими факторами [30]. На данный момент в литературе представлена лишь одна работа, указывающая на взаимосвязь между нарушением распознавания эмоций и снижением interoцептивной чувствительности у пациентов с АГ [6]. В настоящем исследовании пациенты с АГ также продемонстрировали более высокие баллы в общем индексе алекситимии и шкале "Трудности с идентификацией чувств", однако значимость различий не сохранилась после применения поправки на множественные сравнения методом Бонферрони. Поправка Бонферрони является консервативным методом, повышающим риск сохранения ложной нулевой гипотезы, поэтому дальнейшие исследования связи между interoцепцией и эмоциональной обработкой у пациентов с АГ представляют интерес.

**Ограничения исследования.** Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, выборка включала в себя небольшое количество участников (по 38 участников в группах пациентов с АГ и КГ). Однако следует отметить, что предыдущие работы, исследовавшие interoцепцию в группах пациентов с АГ, показали воспроизводимые результаты на аналогичных или меньших выборках [5, 10]. Во-вторых, на полученные результаты могла оказать влияние гипотензивная терапия. В выборку настоящего исследования вошли 8 пациентов, не принимавших гипотензивных препаратов, однако размер данной группы недостаточен для исследо-

вания связи interoцепции с лекарственной терапией. В-третьих, в настоящем исследовании были использованы только поведенческие методы оценки interoцептивной точности. ТОС во многом зависит от внимания, мотивации и честности участников во время исследования и не может служить объективной оценкой interoцептивных способностей. Включение в исследование психофизиологических методов оценки interoцепции, таких как анализ сердечных вызванных потенциалов, измеренных с помощью электроэнцефалографии, могло бы повысить достоверность полученных результатов и более полно описать феномен interoцепции в группе пациентов с АГ.

## Заключение

На данный момент феномен interoцепции сердца в группах пациентов с кардиологическими патологиями изучен недостаточно. Настоящее исследование является первой работой, направленной на изучение interoцепции сердца у пациентов с АГ в возрасте от 22 до 50 лет. Полученные результаты не продемонстрировали различий в точности оценки СС между пациентами с АГ и КГ. Эти данные могут указывать на то, что у лиц с АГ среднего возраста, принимающих гипотензивную терапию, формирование interoцептивного дефицита компенсирует усиление interoцепции, связанное с повышенным АД.

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность Никулину Вадиму Валерьевичу, PhD, ведущему научному сотруднику Department of Neurology, Max Planck Institute for Human Cognitive and Brain Sciences, и Назаровой Марии Александровне, кандидату медицинских наук, сотруднику Центра нейроэкономики и когнитивных исследований Института когнитивных нейронаук НИУ ВШЭ, за консультации во время проведения исследования и подготовки рукописи.

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

## Литература/References

1. Bonaz B, Lane RD, Oshinsky ML, et al. Diseases, Disorders, and comorbidities of interoception. *Trends Neurosci.* 2021;44(1):39-51. doi:10.1016/j.tins.2020.09.009.
2. Shivkumar K, Ajjola OA, Anand I, et al. Clinical neurocardiology defining the value of neuroscience-based cardiovascular therapeutics. *J Physiol.* 2016;594(14):391-54. doi:10.1113/jp271870.
3. Stanaway JD, Afshin A, Gakidou E, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018;392(10159):1923-94. doi:10.1016/s0140-6736(18)32225-6.
4. Rutledge T. A quantitative review of prospective evidence linking psychological factors with hypertension development. *Psychosom Med.* 2002;64(5):758-66. doi:10.1097/01.psy.0000031578.420411c.
5. Yoris A, Abrevaya S, Esteves S, et al. Multilevel convergence of interoceptive impairments in hypertension: New evidence of disrupted body-brain interactions. *Hum Brain Mapp.* 2017;39(4): 1563-81. doi:10.1002/hbm.23933.
6. Yoris A, Legaz A, Abrevaya S, et al. Multicentric evidence of emotional impairments in hypertensive heart disease. *Sci Rep.* 2020; 10(1):14131. doi:10.1038/s41598-020-70451-x.
7. Critchley HD, Garfinkel SN. Interactions between visceral afferent signaling and stimulus processing. *Front Neurosci.* 2015;9:286. doi:10.3389/fnins.2015.00286.

8. Kougiyas P, Weakley SM, Yao Q, et al. Arterial baroreceptors in the management of systemic hypertension. *Med Sci Monit.* 2010;16(1):RA1-8.
9. Schandry R, Bestler M, Montoya P. On the relation between cardiodynamics and heartbeat perception. *Psychophysiology.* 1993; 30(5):467-74. doi:10.1111/j.1469-8986.1993.tb02070.x.
10. Koroboki E, Zakopoulos N, Manios E, et al. Interoceptive awareness in essential hypertension. *International J Psychophysiol.* 2010;78(2):158-62. doi:10.1016/j.ijpsycho.2010.07.003.
11. Duschek S, Werner NS, Reyes del Paso GA, et al. The contributions of interoceptive awareness to cognitive and affective facets of body experience. *J Individ Differ.* 2015;36(2):110-8. doi:10.1027/1614-0001/a000165.
12. Schandry R. Heart beat perception and emotional experience. *Psychophysiology.* 1981;18(4):483-8. doi:10.1111/j.1469-8986.1981.tb02486.x.
13. Körmendi J, Ferentzi E, Köteles F. A heartbeat away from a valid tracking task. An empirical comparison of the mental and the motor tracking task. *Biol Psychol.* 2022;171:108328. doi:10.1016/j.biopsycho.2022.108328.
14. Körmendi J, Ferentzi E, Köteles F. Expectation predicts performance in the mental heartbeat tracking task. *Biol Psychol.* 2021; 164:108170. doi:10.1016/j.biopsycho.2021.108170.
15. Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
16. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and Depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67(6):361-70. doi:10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
17. Garfinkel SN, Seth AK, Barrett AB, et al. Knowing your own heart: Distinguishing interoceptive accuracy from interoceptive awareness. *Biol Psychol.* 2015;104:65-74. doi:10.1016/j.biopsycho.2014.11.004.
18. Abrevaya S, Fittipaldi S, Garcia AM, et al. At the Heart of Neurological Dimensionality: Cross-Nosological and Multimodal Cardiac Interoceptive Deficits. *Psychosom Med.* 2020;82(9):850-61. doi:10.1097/psy.0000000000000868.
19. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. *STAI Manual for the State-Trait Anxiety Inventory.* Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press, 1970. p.24.
20. Hanin YL. A brief guide for the Spielberger C. D. State-Trait Anxiety Inventory. Leningrad: LNI-ITEK, 1976. (In Russ.) Ханин Ю. Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч. Д. Спилбергера. Ленинград: ЛНИ-ИТЕК, 1976.
21. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, et al. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. *J Psychosom Res.* 2002;52(2):69-77. doi:10.1016/s0022-3999(01)00296-3.
22. Bagby RM, Parker JDA, Taylor GJ. The twenty-item Toronto Alexithymia scale-I. Item selection and cross-validation of the factor structure. *J Psychosom Res.* 1994;38(1):23-32. doi:10.1016/0022-3999(94)90005-1.
23. Starostina EG, Taylor GD, Quilty L, et al. A new 20-item version of the Toronto Alexithymia scale: validation of the Russian language translation in a sample of medical patients. *Social'naya i klinicheskaya psichiatriya.* 2010;20(4):31-8. (In Russ.) Старостина Е. Г., Тейлор Г. Д., Квилти Л. К. и др. Торонтская шкала алекситимии (20 пунктов): валидизация русскоязычной версии на выборке терапевтических больных. Социальная и клиническая психиатрия. 2010;20(4):31-8.
24. Cabrera A, Kolacz J, Pailhez G, et al. Assessing body awareness and autonomic reactivity: Factor structure and psychometric properties of the Body Perception Questionnaire-Short Form (BPQ-SF). *Int J Methods Psychiatr Res.* 2017;27(2):e1596. doi:10.1002/mpr.1596.
25. Gray MA, Taggart P, Sutton PM, et al. A cortical potential reflecting cardiac function. *PNAS USA.* 2007;104(16):6818-23. doi:10.1073/pnas.0609509104.
26. Brener J, Liu X, Ring C. A method of constant stimuli for examining heartbeat detection: Comparison with the Brener-Kluytse and Whitehead methods. *Psychophysiol.* 1993;30(6):657-65. doi:10.1111/j.1469-8986.1993.tb02091.x.
27. Huynh K. Heartbeat-induced pressure pulsations in cerebral arteries modulate neuronal activity. *Nat Rev Cardiol.* 2024;21(4): 218. doi:10.1038/s41569-024-00999-y.
28. Khalsa SS, Rudrauf D, Tranel D. Interoceptive awareness declines with age. *Psychophysiol.* 2009;46(6):1130-6. doi:10.1111/j.1469-8986.2009.00859.x.
29. Monahan KD. Effect of aging on baroreflex function in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007;293(1):3-12. doi:10.1152/ajpregu.00031.2007.
30. Körmendi J, Ferentzi E, Petzke T, et al. Do we need to accurately perceive our heartbeats? Cardioceptive accuracy and sensibility are independent from indicators of negative affectivity, body awareness, body image dissatisfaction, and alexithymia. *PLoS ONE.* 2023;18(7):e0287898. doi:10.1371/journal.pone.0287898.

## Структурно-функциональное состояние микроциркуляторного русла кожи у мужчин с различными фенотипами артериальной гипертензии низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска

Королев А. И.<sup>1</sup>, Ососков В. С.<sup>1</sup>, Федорович А. А.<sup>1,2</sup>, Чашин М. Г.<sup>1</sup>, Дадаева В. А.<sup>1</sup>, Стрелкова А. В.<sup>1</sup>, Омеляненко К. В.<sup>1</sup>, Михайлова М. А.<sup>1</sup>, Горшков А. Ю.<sup>1</sup>, Драпкина О. М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; <sup>2</sup>ФГБУ ГНЦ РФ "Институт медико-биологических проблем" РАН. Москва, Россия

**Цель.** Изучить структурно-функциональное состояние микрососудов кожи у мужчин трудоспособного возраста с различными фенотипами артериальной гипертензии (АГ) низкого/умеренного сердечно-сосудистого риска.

**Материал и методы.** 218 "условно" здоровым мужчинам выполнено обследование "от капилляров до сердца": клинический и биохимический анализ крови, объемная сфигмография, видеокапилляроскопия, лазерная доплеровская флоуметрия в покое и с констрикторной и дилататорной пробами, фотоплетизмография, поток-зависимая вазодилатация плечевой артерии, ультразвуковое исследование сердца и магистральных артерий, суточное мониторирование артериального давления (АД). По результатам суточного мониторирования АД сформировано три группы: группа нормального АД (НАД) — 72 мужчины, группа изолированной диастолической АГ (ИДГ) — 70, группа систолической АГ (СДГ) — 76.

**Результаты.** По данным видеокапилляроскопии и лазерной доплеровской флоуметрии достоверных межгрупповых различий на уровне капилляров и прекапиллярных артериол не получено. По данным фотоплетизмографии мужчины с СДГ относительно группы НАД имели больший  $\Delta p75$  (индекс аугментации, нормированный на частоту сердечных сокращений 75 уд./мин) (7,35 vs -5,4%;  $p < 0,001$ ), VA (сосудистый возраст) (49 vs 43 года;  $p < 0,001$ ) и RI (индекс отражения) (38 vs 29,1%;  $p < 0,001$ ), а пациенты с ИДГ — больший RI (35,3 vs 29,1%;  $p < 0,001$ ), соответственно.

**Заключение.** У мужчин с ИДГ и СДГ разрежения капиллярного русла, изменения тонуса, констрикторной и дилататорной активности прекапиллярных артериол в коже нет. Мужчины с ИДГ и СДГ характеризуются большим тонусом гладкомышечных клеток тер-

минальных мышечных артерий и распределительных артериол, а мужчины с СДГ также имеют большую артериальную жесткость.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, микроциркуляция, видеокапилляроскопия, лазерная доплеровская флоуметрия, фотоплетизмография, периферическое сосудистое сопротивление, тонус микрососудов.

**Отношения и деятельность.** Работа выполнена в рамках Государственного задания Минздрава России № 124013100904-7 "Разработка метода бесконтактного определения уровня артериального давления по данным видеоплетизмографии веб-камерой кожи лица".

Поступила 02/08-2024

Рецензия получена 04/09-2024

Принята к публикации 18/09-2024



**Для цитирования:** Королев А. И., Ососков В. С., Федорович А. А., Чашин М. Г., Дадаева В. А., Стрелкова А. В., Омеляненко К. В., Михайлова М. А., Горшков А. Ю., Драпкина О. М. Структурно-функциональное состояние микроциркуляторного русла кожи у мужчин с различными фенотипами артериальной гипертензии низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(10):4133. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4133. EDN MNBJJE

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: dr.korolev.andrei@gamil.com

[Королев А. И.\* — к.м.н., м.н.с., ORCID: 0000-0001-9830-8959, Ососков В. С. — м.н.с., ORCID: 0009-0005-9678-1378, Федорович А. А. — к.м.н., с.н.с., ORCID: 0000-0001-5140-568X, Чашин М. Г. — к.м.н., руководитель липидной клиники КДЦ, ORCID: 0000-0001-6292-3837, Дадаева В. А. — к.м.н., н.с., ORCID: 0000-0002-0348-4480, Стрелкова А. В. — м.н.с., ORCID: 0000-0003-4789-1640, Омеляненко К. В. — лаборант-исследователь, ORCID: 0000-0002-7948-4866, Михайлова М. А. — н.с., ORCID: 0000-0001-8089-8970, Горшков А. Ю. — к.м.н., зав. лабораторией микроциркуляции и регионарного кровообращения отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, зам. директора по научной и амбулаторно-поликлинической работе, ORCID: 0000-0002-1423-214X, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

## Structural and functional state of the skin microcirculation in men with different phenotypes of hypertension of low and moderate cardiovascular risk

Korolev A. I.<sup>1</sup>, Ososkov V. S.<sup>1</sup>, Fedorovich A. A.<sup>1,2</sup>, Chashchin M. G.<sup>1</sup>, Dadaeva V. A.<sup>1</sup>, Strelkova A. V.<sup>1</sup>, Omelyanenko K. V.<sup>1</sup>, Mikhailova M. A.<sup>1</sup>, Gorshkov A. Y.<sup>1</sup>, Drapkina O. M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; <sup>2</sup>Institute of Biomedical Problems. Moscow, Russia

**Aim.** To study the structural and functional state of skin microcirculation in working-age men with different phenotypes of hypertension (HTN) of low/moderate cardiovascular risk.

**Material and methods.** A total of 218 healthy men underwent total blood count and biochemical blood tests, volumetric sphygmography, videocapillaroscopy, laser Doppler flowmetry at rest and with constrictor and dilator tests, photoplethysmography, flow-mediated vasodilation of the brachial artery, cardiac and main artery ultrasound, 24-hour blood pressure (BP) monitoring. Based on the 24-hour BP monitoring, three following groups were formed: normal BP (NBP) group — 72 men, isolated diastolic hypertension (IDH) group — 70, systolic-diastolic hypertension (SDH) group — 76.

**Results.** According to videocapillaroscopy and laser Doppler flowmetry, no reliable intergroup differences were found at the level of capillaries and precapillary arterioles. According to photoplethysmography, men with SDH compared to the NBP group had higher  $Alp75$  (augmentation index normalized to 75 bpm) (7,35 vs -5,4%;  $p < 0,001$ ), vascular age (VA) (49 vs 43 years;  $p < 0,001$ ) and reflection index (RI) (38 vs 29,1%;  $p < 0,001$ ), while patients with IDH had higher RI (35,3 vs 29,1%;  $p < 0,001$ ), respectively.

**Conclusion.** Men with IDH and SDH do not have capillary rarefaction, tone changes, or constrictor and dilator activity of skin precapillary arterioles. Men with IDH and SDH are characterized by a higher tone of smooth muscle cells of terminal muscular arteries and distributing arterioles, and men with SDH also have higher arterial stiffness.

**Keywords:** hypertension, microcirculation, videocapillaroscopy, laser Doppler flowmetry, photoplethysmography, peripheral vascular resistance, microvascular tone.

**Relationships and Activities.** The work was carried out within the State assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation № 124013100904-7 "Development of a contactless blood pressure measurement using video plethysmography of a facial skin".

Korolev A. I.\* ORCID: 0000-0001-9830-8959, Ososkov V. S. ORCID: 0009-0005-9678-1378, Fedorovich A. A. ORCID: 0000-0001-5140-568X, Chashchin M. G. ORCID: 0000-0001-6292-3837, Dadaeva V. A. ORCID: 0000-0002-0348-4480, Strelkova A. V. ORCID: 0000-0003-4789-1640, Omelyanenko K. V. ORCID: 0000-0002-7948-4866, Mikhailova M. A. ORCID: 0000-0001-8089-8970, Gorshkov A. Y. ORCID: 0000-0002-1423-214X, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

\*Corresponding author:

dr.korolev.andrei@gmail.com

**Received:** 02/08-2024

**Revision Received:** 04/09-2024

**Accepted:** 18/09-2024

**For citation:** Korolev A. I., Ososkov V. S., Fedorovich A. A., Chashchin M. G., Dadaeva V. A., Strelkova A. V., Omelyanenko K. V., Mikhailova M. A., Gorshkov A. Y., Drapkina O. M. Structural and functional state of the skin microcirculation in men with different phenotypes of hypertension of low and moderate cardiovascular risk. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(10):4133. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4133. EDN MNBJJE

АО — артериальная окклюзия, АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, БА — бедренные артерии, БП — базальная перфузия, БЦА — брахиоцефальные артерии, ВКС — видеокапиллярография, ГМК — гладкомышечные клетки, ДАД — диастолическое АД, ДП — дыхательная проба, ИДГ — изолированная диастолическая АГ, ИМТ — индекс массы тела, ЛДФ — лазерная доплеровская флоуметрия, ЛЖ — левый желудочек, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛОНП — ХС липопротеины очень низкой плотности, МК — мочевая кислота, ММ ЛЖ — масса миокарда ЛЖ, МОК — минутный объем кровообращения, МЦР — микроциркуляторное русло, НАД — нормальное АД, ОБ — окружность бедер, ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление, ОС — объемная сфигмография, ОТ — окружность талии, САД — систолическое АД, СДГ — систолодиастолическая АГ, СМАД — суточное мониторирование АД, СПКС — структурная плотность капиллярной сети, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, ТИМ — толщина комплекса интима-медиа, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФПГ — фотоплетизмография, ФПКС — функциональная плотность капиллярной сети, ХС — холестерин,  $Alp75$  — индекс аугментации, нормированный на частоту сердечных сокращений 75 уд./мин, CAVI — Cardio-Ankle Vascular Index, SI — индекс жесткости, RI — индекс отражения, VA — сосудистый возраст.

## Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является важнейшей медико-социальной проблемой ввиду большой распространенности и ведущей роли в развитии болезней системы кровообращения [1], которые занимают лидирующие позиции в общей структуре инвалидизации и смертности мужчин трудоспособного возраста в Российской Федерации.

В последнее время большое внимание при изучении патогенеза и клинического течения АГ уделяется изменениям, происходящим на микроциркуляторном уровне. С одной стороны, это обусловлено тем, что микроциркуляторное русло (МЦР) одним из первых вовлекается в патологический процесс и играет одну из ключевых ролей в развитии и поддержании АГ [2-4]. С другой стороны, изменение морфофункционального состояния микрососудов влечет за собой нарушение тканевого

гомеостаза, что ассоциировано с прогрессирующим ухудшением функции и изменением структуры органов и тканей [5]. Выявление подобных изменений на стадии функциональных расстройств, когда патология носит обратимый характер, является ключевым в улучшении качества жизни пациентов и снижении риска развития поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний.

Среди основных механизмов развития АГ, наряду с повышением вязкости крови, следует называть увеличение сердечного выброса и/или артериальной жесткости, и/или общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) [2], большая часть которого формируется на уровне сосудов МЦР и зависит от тонуса и диаметра просвета микрососудов, что обусловлено их структурно-функциональным состоянием [6]. В настоящее время

**Ключевые моменты**

**Что известно о предмете исследования?**

- Изменения микроциркуляторного русла являются одним из основных механизмов развития артериальной гипертензии (АГ).

**Что добавляют результаты исследования?**

- Данные фотоплетизмографии демонстрируют больший тонус гладкомышечных клеток терминальных мышечных артерий и распределительных артериол у мужчин с изолированной диастолической АГ, что свидетельствует о повышении общего периферического сосудистого сопротивления в качестве механизма развития изолированной диастолической АГ.
- Мужчины с систолической АГ характеризуются большей артериальной жесткостью и тонусом гладкомышечных клеток данных сосудов, что свидетельствует о сочетании увеличения общего периферического сосудистого сопротивления и артериальной жесткости в качестве механизма развития систолической АГ.

**Key messages**

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

- Microcirculation changes are one of the main pathogenesis mechanisms for hypertension (HTN).

**What might this study add?**

- Photoplethysmography data demonstrate a greater tone of smooth muscle cells of terminal muscular arteries and distributing arterioles in men with isolated diastolic HTN, which indicates an increase in total peripheral resistance as a ground for isolated diastolic hypertension.
- Men with systolic-diastolic hypertension are characterized by greater arterial stiffness and smooth muscle tone, which indicates a combination of an increase in total peripheral resistance and arterial stiffness as a ground for systolic-diastolic hypertension.

мя в зависимости от повышения систолического (САД) или диастолического (ДАД) артериального давления (АД) выделяют несколько форм АГ: изолированная систолическая, изолированная диастолическая (ИДГ) и систолическая АГ (СДГ). При этом считается, что пациенты с изолированной систолической АГ имеют повышенную жесткость артерий и/или высокий сердечный выброс [7], пациенты с ИДГ — высокое ОПСС [8], а пациенты с СДГ — сочетание вышеописанных изменений. Однако, как показывают немногочисленные исследования, данные закономерности наблюдаются далеко не у всех пациентов [8, 9]. В связи с этим вопрос о гемодинамическом фенотипе различных форм АГ, который является ключевым в персонализированном подходе к лечению, остается недостаточно изученным.

Результаты ранее проведенного нами комплексного неинвазивного исследования различных звеньев МЦР кожи у мужчин трудоспособного возраста с впервые выявленной АГ продемонстрировали большую скорость распространения пульсовой волны, сосудистую жесткость и тонус гладкомышечных клеток (ГМК) терминальных мышечных артерий и распределительных артериол относительно нормотензивных мужчин [10]. На основании полученных результатов была разработана регрессионная модель, которая на основании данных фотоплетизмографии (ФПП) и возраста позволяет прогнозировать наличие АГ у мужчин с низким и умеренным сердечно-сосудистым риском (ССР) [11].

Однако в данных исследованиях анализируемая группа была представлена как СДГ, так и ИДГ, что не позволяет ответить на вопрос: какие именно изменения функционального состояния микрососудов характерны для мужчин с различными формами АГ низкого и умеренного ССР?

Основная цель настоящей работы — проведение одномоментного исследования структурно-функционального состояния различных звеньев МЦР кожи у мужчин трудоспособного возраста с различными формами АГ низкого и умеренного ССР.

**Материал и методы**

Анализируемая группа сформирована в рамках проспективного научного исследования мужского населения г. Москвы "Сердечно-сосудистый континуум". Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (GCP) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (протокол заседания № 01-01/19 от 12.02.2019г). Все испытуемые дали письменное согласие на участие в исследовании.

В исследование включены 218 мужчин 25-65 лет (44,7±7,9 лет), которые субъективно считали себя здоровыми, не предъявляли никаких жалоб и не принимали регулярную лекарственную терапию.

**Дизайн исследования.** За сутки до исследования исключались интенсивная физическая нагрузка и прием алкоголя, работа в ночную смену. За 6 ч до начала исследования исключался прием тонизирующих напитков (чай, кофе и др.), курение исключалось минимум за 2 ч до исследования. Комплекс обследований начинали

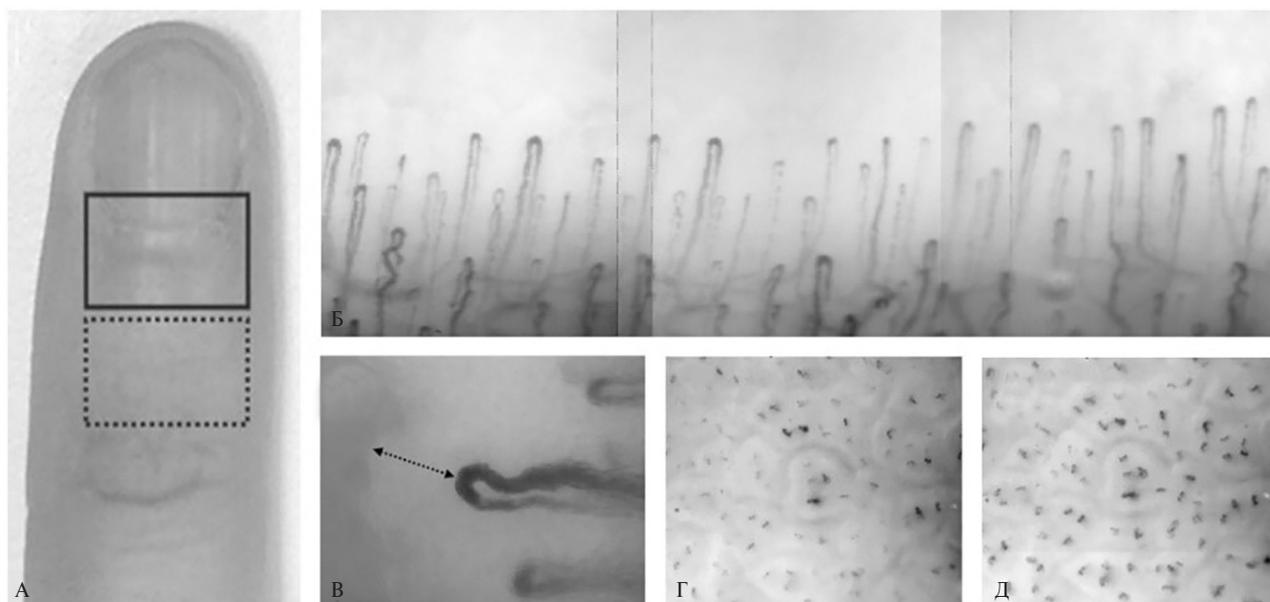


Рис. 1 ВКС: А — области исследования капиллярного русла; Б — панорамный снимок капиллярного русла ногтевого ложа (сформирован из 3-х кадров); В — измерение размера ПЗ; Г — капилляры, функционирующие в состоянии покоя (ФПКС); Д — максимальное количество капилляров (СПКС).

Примечание: ВКС — видеокапилляроскопия, ПЗ — перикапиллярная зона, СПКС — структурная плотность капиллярной сети, ФПКС — функциональная плотность капиллярной сети.

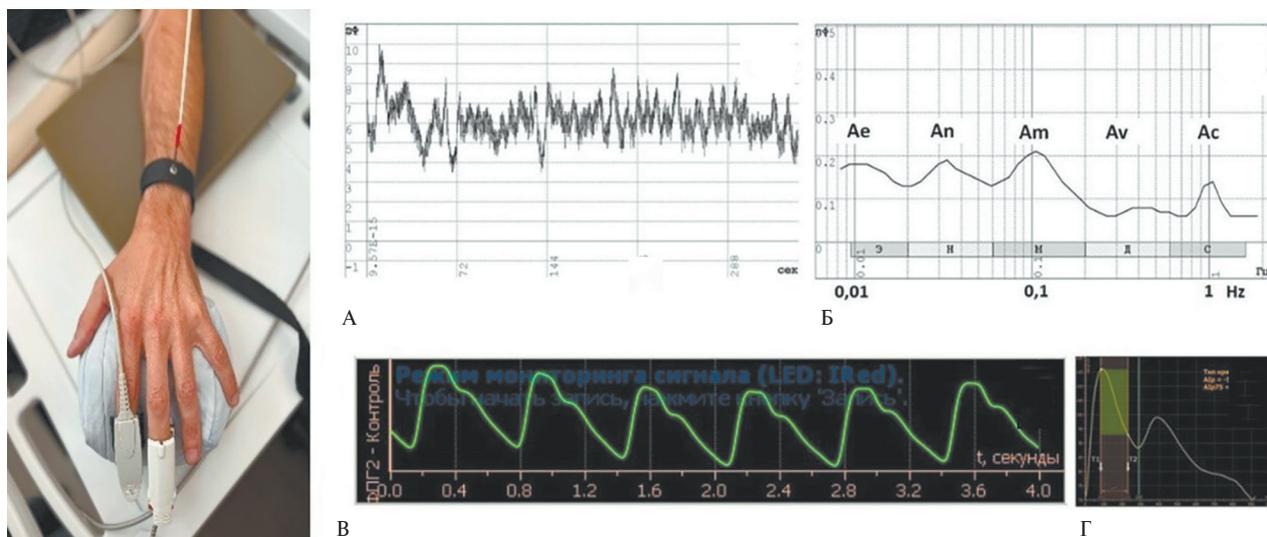


Рис. 2 ЛДФ на среднем пальце и предплечье и ФПГ на указательном пальце: А — ЛДФ-грамма БП; Б — амплитудно-частотный вейвлет анализ колебаний кожной перфузии при БП (логарифмический масштаб); В — фотоплетизмограмма; Г — контурный анализ пульсовой волны.

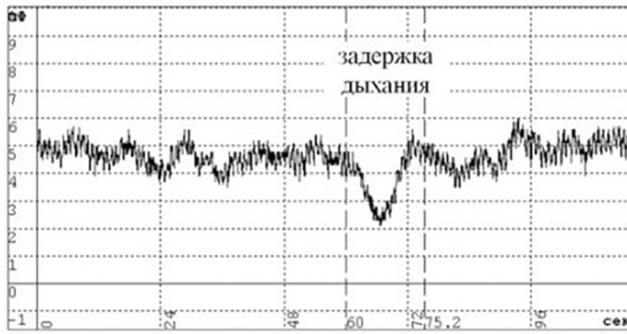
Примечание: БП — базальная перфузия, ЛДФ — лазерная доплеровская флоуметрия, ФПГ — фотоплетизмография.

в 9:00 ч утра натошак и проводили в следующей последовательности: 1) осмотр, антропометрия (масса тела, рост, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), расчет индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кетле), сбор анамнеза, 3-кратное измерение АД (офисные значения); 2) объемная сфигмография (ОС); 3) видеокапилляроскопия (ВКС) на безымянном пальце левой кисти; 4) лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) на среднем пальце левой кисти и левом предплечье; 5) ФПГ на указательном пальце левой кисти; 6) забор венозной крови для лабораторных исследований; 7) ультразвуково-

вое исследование (УЗИ) сердца и магистральных артерий (брахиоцефальные (БЦА) и бедренные (БА) артерии); 8) суточное мониторирование АД (СМАД). Осмотр и все инструментальные методы исследования проводили в лаборатории с постоянно поддерживаемым микроклиматом (температура воздуха  $+23 \pm 1^\circ\text{C}$ ; влажность воздуха 40-60%).

Критерии невключения в исследование:

— сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания, реваскуляризации в любом сосудистом бассейне в анамнезе;



А

Б

Рис. 3 Функциональные тесты при ЛДФ: А — констрикторная ДП; Б — дилататорная проба с 5-минутной АО.

Примечание: АО — артериальная окклюзия, ДП — дыхательная проба, Ммакс — максимальный уровень тканевой перфузии, САД — систолическое артериальное давление.

— офисное САД  $\geq 180$  мм рт.ст. и/или ДАД  $\geq 110$  мм рт.ст.;

— скорость клубочковой фильтрации  $< 60$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup>; повышение уровня печеночных трансаминаз  $> 3$  норм; сахарный диабет обоого типа или нарушение толерантности к глюкозе;

— признаки семейной гиперхолестеринемии (в частности, уровень общего холестерина (ХС)  $> 8$  ммоль/л или ХС липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП)  $> 4,9$  ммоль/л);

— индекс массы миокарда левого желудочка (ЛЖ)  $> 115$  г/м<sup>2</sup>;

— стеноз, недостаточность клапанов сердца умеренной и тяжелой степени;

— систолическая дисфункция миокарда ЛЖ со снижением фракции выброса  $< 50\%$ ;

— наличие атеросклеротического поражения БЦА и/или БА  $> 25\%$ .

**Исследование микроциркуляции.** Капиллярное русло кожи изучали методом компьютерной ВКС [12]. Использовали компьютерный капилляроскоп "Капилляроскан-1" (ООО "Новые Энергетические Технологии", Россия). ВКС выполняли в положении пациента сидя в области ногтевого ложа и тыльной поверхности ногтевой фаланги безымянного пальца левой кисти (рисунок 1 А). Последовательно регистрировали 3 участка ногтевого ложа для дальнейшего построения панорамного снимка (рисунок 1 Б). Оценивали размер перикапиллярной зоны (рисунок 1 В), функциональную плотность капиллярной сети (ФПКС) (рисунок 1 Г), структурную плотность капиллярной сети (СПКС) (рисунок 1 Д) и коэффициент ФПКС/СПКС по ранее описанной методике [13].

**ЛДФ.** Характер микроциркуляторного кровотока в коже методом ЛДФ оценивали в положении пациента лежа на спине с приподнятым на  $30^\circ$  головным концом кушетки после 15-мин периода адаптации. Использовали лазерный анализатор ЛАКК-02 (НПП "ЛАЗМА", Россия) в ближней инфракрасной области спектра (длина волны 800 нм). Датчики располагали в области подушечки ногтевой фаланги среднего пальца левой кисти и тыльной поверхности кожи левого предплечья (рисунок 2).

Базальную перфузию (БП) регистрировали в течение 10 мин. Исходную ЛДФ-грамму (рисунок 2 А) подвергали амплитудно-частотному вейвлет-преобразованию (рисунок 2 Б). Оценивали уровень перфузии (М), вариабельность тканевого кровотока ( $\sigma$ ) и усредненную по вре-

мени амплитуду вазомоций регуляторных механизмов по максимальным значениям ( $A_i$ ) в соответствующих частотных диапазонах: эндотелиальный ( $A_\epsilon$ ) — 0,0095-0,02 Гц, нейрогенный ( $A_n$ ) — 0,021-0,052 Гц, миогенный ( $A_m$ ) — 0,052-0,145 Гц, веноулярный ( $A_v$ ) — 0,145-0,6 Гц и кардиальный ( $A_c$ ) — 0,6-2,0 Гц [14]. Значения М,  $\sigma$  и  $A_i$  представлены в условных перфузионных единицах (пф). Оценивали перфузионный вклад ( $A_i/M$ ) и вазомоторную эффективность (вклад в модуляцию микрокровотока) каждого регуляторного механизма ( $A_i/3\sigma$ ) по ранее описанному методикам [15, 16].

После регистрации БП для оценки констрикторной активности прекапиллярных артериол проводили дыхательную пробу (ДП) (рисунок 3 А). Определяли минимальный уровень перфузии (Ммин), время его развития (Т) и степень вазоконстрикции (снижения перфузии) ( $\downarrow\Delta M$ ) по ранее описанной методике [13].

После выполнения ДП для оценки вазодилаторной активности микрососудов проводили пробу с 5-мин артериальной окклюзией (АО) (рисунок 3 Б). Оценивали максимальный уровень перфузии (Ммакс), время его достижения (Т) и максимальный прирост перфузии ( $\uparrow\Delta M$ ) по ранее описанной методике [13].

**ФПГ.** Одновременно с ЛДФ проводили ФПГ программно-аппаратным комплексом "Ангиоскан-01" (ООО "Ангиоскан", Россия) с двумя длинами волн в ближней инфракрасной области спектра (680 и 870 нм), что позволяет фотонам проходить через всю толщу ногтевой фаланги пальца и захватывать более крупные артериолы. Оптический датчик устанавливали на ногтевую фалангу указательного пальца левой кисти (рисунок 2). По результатам контурного анализа пульсовой волны (рисунок 2Д) на протяжении 10 мин оценивали следующие параметры: 1) расчетный индекс аугментации в %, скорректированный по частоте сердечных сокращений 75 уд./мин ( $A_{pr75}$ ); 2) сосудистый возраст (VA) (лет); 3) индекс жесткости (SI) — расчетный показатель, отражающий среднюю скорость распространения пульсовой волны в м/с по крупным эластическим сосудам; 4) индекс отражения (RI) — расчетный параметр, характеризующий тонус ГМК терминальных мышечных артерий и распределительных артериол.

Клинический и биохимический анализ крови с определением уровня общего ХС, триглицеридов (ТГ), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП), мочевой кислоты (МК), С-реактивного белка, глюкозы, фибриногена, ХС ЛНП определяли по ранее описанной методике [10].

Таблица 1

## Клиническая характеристика групп испытуемых

Параметр, Ме [Q25;Q75]	НАД (n=72)	ИДГ (n=70)	СДГ (n=76)	p
Возраст (годы)	43 [36; 48]	45 [39; 49]	47,5 [39; 53,25]	0,031
Рост (см)	179 [175; 183]	179 [175; 183]	177,5 [172,8; 182,3]	0,371
Масса тела (кг)	80,8 [73,5; 88,8]	85,25 [76,62; 97,12]	90 [82; 101,25]*	0,000
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	25,4 [22,6; 27,9]	26,4 [24,5; 28,5]	28,8 [26,8; 31,5]**	<0,001
ОТ (см)	91 [86; 98]	96 [90; 103]	103 [96,5; 110]*	<0,001
ОБ (см)	103,5 [98,8; 107,3]	103,5 [98; 109]	106 [102; 111]*	0,006
Курение (%)	18 (29,03%)	26 (41,94%)	27 (40,30%)	0,838
Офисное АД и ЧСС				
САД (мм рт.ст.)	120 [110; 125,75]	120 [115; 130]	133 [130; 140,5]**	<0,001
ДАД (мм рт.ст.)	80 [70; 80]	80 [80; 90]†	90 [80; 91,25]**	<0,001
ЧСС (уд./мин)	63 [56; 68]	64,00 [60; 68]	66,5 [60; 72,5]	0,076

Примечание: \* — СДГ-НАД; # — СДГ-ИДГ; † — ИДГ-НАД (p<0,05); АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое АД, ИДГ — изолированная диастолическая артериальная гипертензия, ИМТ — индекс массы тела, Ме — медиана, НАД — нормальное АД, ОТ — окружность талии, ОБ — окружность бедер, САД — систолическое АД, СДГ — систолодиастолическая артериальная гипертензия, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 2

## Результаты УЗИ сердца и магистральных артерий, ОС в анализируемых группах

Параметр, Ме [Q25;Q75]	НАД (n=72)	ИДГ (n=70)	СДГ (n=76)	p
Эхокардиография				
ЛП (см)	3,5 [3,3; 3,7]	3,6 [3,4; 3,8]	3,7 [3,4; 3,9]*	0,004
V ЛП (мл)	49 [42; 57]	53 [45; 60]	54 [47,5; 66]*	0,005
КДР ЛЖ (см)	5 [4,8; 5,2]	5 [4,75; 5,2]	5 [4,75; 5,2]	0,878
КСР ЛЖ (см)	2,6 [2,5; 2,8]	2,7 [2,5; 3]	2,7 [2,55; 3,1]	0,192
КДО ЛЖ (мл)	109,5 [100,3; 121,5]	114 [100,8; 127]	114 [103; 129,5]	0,522
КСО ЛЖ (мл)	37 [33,8; 41,3]	39,5 [35,8; 43,3]	39 [32,3; 45,5]	0,724
УО ЛЖ (мл)	75 [61; 83,5]	76 [65,8; 82,3]	75 [65; 85,5]	0,642
МОК (л/мин)	4,73 [4,16; 5,31]	4,84 [4,46; 5,62]	5,1 [4,35; 5,54]	0,422
ФВ ЛЖ (%)	64 [64; 66]	65 [63; 66]	65 [63; 68]	0,392
ТМЖП (см)	1 [0,9; 1,1]	1 [1; 1,1]	1,1 [1; 1,2]**	<0,001
ТЗСЛЖ (см)	0,9 [0,9; 0,96]	0,9 [0,9; 1]	1 [0,9; 1]*	0,0026
ММ ЛЖ (г)	156 [131; 178]	170 [153; 193]†	179 [153; 198]*	0,001
V ПП (мл)	44 [38; 53]	48 [40; 53,25]	46 [38; 57]	0,186
СДЛА (мм рт.ст.)	24 [20; 25]	23 [20; 25]	23 [21; 26]	0,503
Е/А	1,4 [1,20; 1,50]	1,2 [1; 1,4]	1,1 [0,8; 1,4]*	<0,001
IVRT (мс)	70 [67; 77]	70 [67; 77,75]	79 [70; 95]**	<0,001
e' (см/с)	11 [10; 13]	10 [9; 11]†	9 [8; 10,75]*	<0,001
УЗДС магистральных артерий				
ТИМ ОСА ср. (мм)	0,55 [0,5; 0,65]	0,6 [0,5; 0,65]	0,65 [0,55; 0,72]*	0,007
ТИМ ОБА ср. (мм)	0,6 [0,5; 0,7]	0,63 [0,5; 0,7]	0,65 [0,5; 0,8]	0,154
ПЗВД (%)	9 [6; 11,1]	8,3 [5; 12]	6,9 [4,3; 10,8]	0,088
Объемная сфигмография				
САVI (м/с)	6,65 [6,07; 7,3]	7,05 [6,45; 7,52]	7,12 [6,6; 7,75]*	0,002

Примечание: \* — СДГ-НАД; # — СДГ-ИДГ; † — ИДГ-НАД (p<0,05); ИДГ — изолированная диастолическая артериальная гипертензия, КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка (ЛЖ), КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер ЛЖ, КСО ЛЖ — конечно-систолический объем ЛЖ, КСР ЛЖ — конечно-систолический размер ЛЖ, ЛП — левое предсердие, Ме — медиана, ММ ЛЖ — масса миокарда ЛЖ, МОК — минутный объем кровообращения, НАД — нормальное артериальное давление, ОБА — общая бедренная артерия, ОС — объемная сфигмография, ОСА — общая сонная артерия, ПЗВД — поток-зависимая вазодилатация, СДГ — систолодиастолическая артериальная гипертензия, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ТИМ — толщина комплекса интима-медиа, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки ЛЖ, УО ЛЖ — ударный объем ЛЖ, УЗДС — ультразвуковое дуплексное сканирование, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФВ ЛЖ — фракция выброса ЛЖ, САVI — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, Е/А — соотношение скорости раннего и позднего диастолического потоков митрального клапана, e' — средняя максимальная диастолическая скорость движения фиброзного кольца митрального клапана, IVRT — время изоволюмического расслабления миокарда ЛЖ, V ЛП — объем ЛП, V ПП — объем правого предсердия.

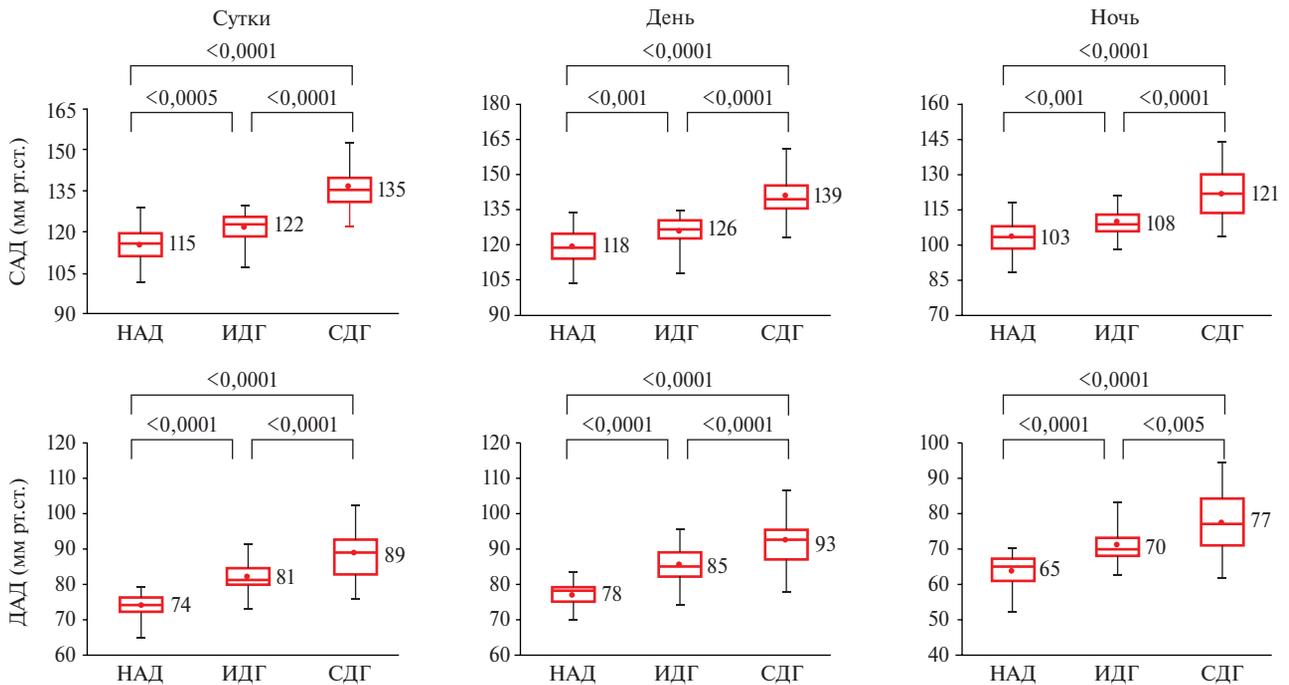


Рис. 4 Результаты СМАД.

Примечание: ДАД — диастолическое артериальное давление, ИДГ — изолированная диастолическая артериальная гипертензия, НАД — нормальное артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, СДГ — систолодиастолическая артериальная гипертензия.

**ОС.** ОС проводили на приборе VaSera-1500N (Fukuda Denshi, Япония). Определяли индекс CAVI (Cardio-Ankle Vascular Index) (сердечно-лодыжечный сосудистый индекс) как среднее значение CAVI справа и слева — показатель жесткости сосудистой стенки магистральных артерий, рассчитываемый по параметру жесткости  $\beta$  с учетом модифицированного уравнения Bramwell-Hill's, нивелирующего влияние на артериальную жесткость уровня АД в момент исследования, в связи с чем CAVI отражает истинную жесткость сосудистой стенки [17].

**Эхокардиография и УЗИ магистральных сосудов.** Эхокардиографию в М- и В-режимах и УЗИ магистральных артерий (включая определение поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии по методике Целермайера с нижним наложением манжеты) проводили на аппарате экспертного класса Philips IE33 (Нидерланды).

**СМАД.** СМАД осуществляли в амбулаторных условиях с использованием аппарата VpLab (ООО "Петр Телегин", Россия) после проведения всех этапов обследования (начало мониторинга в 12:00-13:00). Манжету тонометра располагали на левом плече. Интервал измерения АД в активное время суток составлял 20 мин, в ночные часы — 40 мин.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью программного пакета JMP Pro 17 ("SAS", США). Проверка количественных показателей на соответствие нормальному распределению осуществлялась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова с коррекцией Лиллиефорса. Непрерывные показатели представлялись в виде медианы и квартилей (Me [Q25;Q75]), качественные — в виде абсолютных и относительных величин n (%). Значимость различий между тремя независимыми группами по количественным показателям оценивалась с помощью критерия Краскела-Уоллиса, для качественных показателей с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. Изу-

чение силы связи между количественными показателями выполнялось с помощью непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Уровень статистической значимости был зависимым при значении  $p < 0,05$ .

## Результаты

По результатам СМАД у 146 (70%) мужчин в соответствии с рекомендациями Минздрава России по диагностике и лечению АГ от 2020г была впервые выявлена АГ, и в зависимости от уровня АД по данным СМАД испытуемые были разделены на 3 группы: группу ИДГ составили 70 мужчин, группу с СДГ — 76 мужчин, группу с нормальным уровнем АД (НАД) — 72 мужчины.

Клиническая характеристика анализируемых групп представлена в таблице 1. Мужчины с СДГ имели большие ОТ и ОБ относительно группы НАД, а также большие массу тела и ИМТ относительно других анализируемых групп, что сопровождалось большей частотой ожирения I ст. у первых — 31 (42,1%) vs 8 (11,1%) vs 11 (14,3%) в группе НАД и в группе ИДГ, соответственно ( $p < 0,001$ ). Испытуемые группы СДГ имели наибольший уровень офисного САД и ДАД, а мужчины с ИДГ — более высокий уровень ДАД относительно группы НАД.

По результатам УЗИ сердца и магистральных артерий, ОС (таблица 2) мужчины с СДГ имели большую толщину комплекса интима-медиа (ТИМ) общей сонной артерии и CAVI относительно группы НАД. Наличие атеросклеротического поражения БЦА с максимальным стенозированием про-

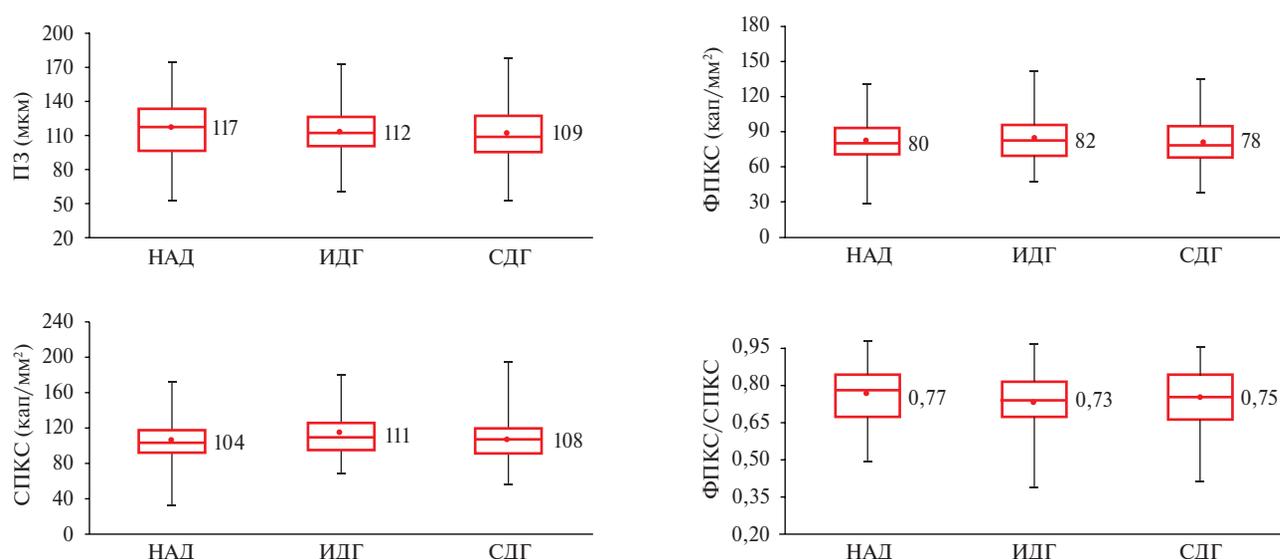


Рис. 5 Результаты ВКС в исследуемых группах.

Примечание:  $p > 0,05$ ; ВКС — видеокапилляроскопия, ИДГ — изолированная диастолическая артериальная гипертензия, НАД — нормальное артериальное давление, ПЗ — перикапиллярная зона, СДГ — систолическая артериальная гипертензия, СПКС — структурная плотность капиллярной сети, ФПКС — функциональная плотность капиллярной сети.

Таблица 3

Результаты лабораторных методов исследования

Параметр, Ме [Q25;Q75]	НАД (n=72)	ИДГ (n=70)	СДГ (n=76)	p
Эритроциты ( $10^{12}/л$ )	4,99 [4,76; 5,18]	4,99 [4,75; 5,20]	4,99 [4,83; 5,17]	0,934
Гемоглобин (г/л)	150,5 [144; 157]	155 [148; 160,75]	152 [148; 160]	0,097
Гематокрит (%)	43,5 [42,3; 45,4]	44,55 [43,2; 46,2]	44,2 [42,55; 46,1]	0,080
Лейкоциты ( $10^9/л$ )	6,15 [5,18; 7,2]	6 [5,3; 6,6]	6,3 [5,48; 7,5]	0,147
Тромбоциты ( $10^9/л$ )	218 [190; 249,5]	218 [189,3; 239,3]	209,5 [186; 256,3]	0,833
ХС общий (ммоль/л)	5,2 [4,78; 5,8]	5,35 [4,8; 5,78]	5,6 [4,8; 6]	0,173
ХС ЛВП (ммоль/л)	1,36 [1,19; 1,67]	1,29 [1,1; 1,49]	1,26 [1,05; 1,47]	0,038
ХС ЛНП (ммоль/л)	3,18 [2,86; 3,66]	3,38 [2,79; 3,85]	3,45 [2,85; 4]	0,484
ТГ (ммоль/л)	0,99 [0,72; 1,33]	1,15 [0,82; 1,67]	1,42 [1,04; 1,9]*	<0,001
Общий белок (г/л)	73 [71; 75,75]	72 [69; 75]	73 [70; 77]	0,377
Альбумин (г/л)	46 [45; 48]	46 [44,5; 47]	46 [43; 48]	0,302
МК (мг/дл)	5,8 [5; 6,4]	6,1 [5,7; 6,8]	6,2 [5,52; 7,2]*	0,006
Креатинин (мкмоль/л)	82 [73,75; 87,25]	82 [75,25; 91,00]	84 [76; 93]	0,386
Глюкоза (ммоль/л)	5,7 [5,5; 5,98]	5,65 [5,2; 6,11]	6 [5,58; 6,3]	0,019
АЛТ (ед/л)	21 [16; 32]	25 [19,25; 31]	26 [18; 34]	0,052
АСТ (ед/л)	19,5 [17; 23]	21 [17,25; 24,75]	21 [18; 26]	0,211
СРБ (мг/л)	0,91 [0,45; 1,54]	1,02 [0,5; 2,06]	1,33 [0,64; 2,36]	0,050
Фибриноген (г/л)	3,40 [3; 3,6]	3,4 [3; 3,7]	3,5 [3,15; 3,8]	0,547

Примечание: \* — СДГ-НАД; АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспаратаминотрансфераза, ИДГ — изолированная диастолическая артериальная гипертензия, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, Ме — медиана, МК — мочевая кислота, НАД — нормальное артериальное давление, СДГ — систолическая артериальная гипертензия, СРБ — С-реактивный белок, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин.

света сосуда до 25% выявлено у 8 мужчин в группе НАД, у 10 испытуемых в группе ИДГ и у 11 — в группе СДГ, БА — у 6 в группе НАД, у 8 — в группе ИДГ и у 10 — в группе СДГ, соответственно; статистически значимые различия отсутствовали ( $p > 0,05$ ). По результатам пробы Целермайера достоверных межгрупповых различий по степени поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии также не выявлено.

Все показатели эхокардиографии находились в пределах нормативных значений, однако мужчины с СДГ имели больший размер и объем левого предсердия, толщину задней стенки ЛЖ относительно группы НАД, а также наибольшую толщину межжелудочковой перегородки среди анализируемых групп. Пациенты с ИДГ и СДГ имели большую массу миокарда ЛЖ (ММ ЛЖ) относительно груп-

Таблица 4

		Показатели ЛДФ на пальце			
Параметр, Ме [Q25;Q75]		НАД (n=72)	ИДГ (n=70)	СДГ (n=76)	p
М (PU)		18,61 [16,1; 19,9]	19,7 [15,52; 21]	18,8 [16,13; 20,6]	0,345
σ (PU)		2 [1,4; 2,54]	1,75 [1,34; 2,48]	1,66 [1,23; 2,23]	0,112
Эндотелиальный	Аэ (PU)	0,99 [0,53; 1,27]	0,76 [0,49; 1,23]	0,79 [0,44; 1,20]	0,248
	Аэ/М (%)	5,14 [3,23; 7,41]	4,46 [2,67; 7,65]	3,85 [2,23; 6,95]	0,267
	Аэ/3σ (%)	15,24 [11,96; 18,11]	15,21 [12,2; 18,60]	14,52 [11,1; 18,76]	0,807
Нейрогенный	Ан (PU)	0,99 [0,57; 1,23]	0,88 [0,51; 1,16]	0,76 [0,44; 1,38]	0,433
	Ан/М (%)	5,03 [3,21; 7,15]	5,05 [2,98; 7,60]	3,97 [2,31; 8,49]	0,411
	Ан/3σ (%)	14,7 [12,29; 17,31]	15,94 [11,91; 19,13]	15,48 [11,94; 19,1]	0,655
Миогенный	Ам (PU)	0,62 [0,4; 0,86]	0,58 [0,43; 0,75]	0,48 [0,29; 0,7]	0,022
	Ам/М (%)	3,73 [2,45; 4,8]	3,14 [2,04; 4,63]	2,42 [1,42; 4,35]	0,013
	Ам/3σ (%)	11,05 [7,83; 13,41]	10,95 [8,88; 13,93]	9,72 [7,37; 12,72]	0,283
Венулярный	Ав (PU)	0,21 [0,16; 0,28]	0,19 [0,16; 0,26]	0,19 [0,15; 0,24]	0,515
	Ав/М (%)	1,3 [0,96; 1,61]	1,16 [0,87; 1,61]	1,01 [0,75; 1,43]	0,124
	Ав/3σ (%)	3,73 [2,86; 4,85]	3,54 [2,74; 5,46]	4 [3,18; 5,16]	0,392
Кардиальный	Ас (PU)	0,87 [0,64; 1,07]	0,8 [0,58; 1,17]	0,89 [0,59; 1,2]	0,968
	Ас/М (%)	4,75 [3,56; 7,12]	4,35 [3,07; 7,72]	4,6 [3,32; 7,23]	0,842
	Ас/3σ (%)	15,51 [9,88; 21,26]	15,66 [12,20; 21,7]	18,2 [12,68; 23,02]	0,256
Результаты функциональных проб					
ДП	Ммин. (PU)	8,97 [7,22; 11,32]	9,55 [7,20; 12,71]	8,4 [6,09; 10,94]	0,347
	Т (сек)	8 [7; 9]	8 [7; 9]	8 [7; 9]	0,551
	↓ΔМ (%)	47 [37,25; 55,75]	46,5 [34; 58,25]	56 [41,5; 61]	0,033
АО	Ммакс. (PU)	21,3 [18,08; 23,06]	21,6 [19,04; 23,5]	21,09 [19,7; 22,6]	0,697
	Т (сек)	27 [21; 43,5]	25,5 [20,25; 51,25]	27,5 [18; 36]	0,510
	↑ΔМ (%)	115 [108; 130,5]	113 [107,75; 125,25]	110 [105,3; 122,8]	0,137

Примечание: АО — артериальная окклюзия, ДП — дыхательная проба, ИДГ — изолированная диастолическая артериальная гипертензия, ЛДФ — лазерная доплеровская флоуметрия, М — уровень перфузии, Ме — медиана, Ммакс. — максимальный уровень М, Ммин. — минимальный уровень М, НАД — нормальное артериальное давление, СДГ — систолидиастолическая артериальная гипертензия, А<sub>і</sub> — амплитуда механизмов модуляции микрокровотока (э — эндотелиальный, н — нейрогенный, м — миогенный, в — венулярный, с — кардиальный), А<sub>і</sub>/М — перфузионная эффективность механизмов модуляции микрокровотока, А<sub>і</sub>/3σ — вазомоторная эффективность механизмов модуляции микрокровотока, Т — время развития Ммакс./мин, σ — вариабельность тканевого кровотока, ↓ΔМ — снижение перфузии, ↑ΔМ — повышение перфузии.

пы НАД. Выявлены меньшие показатели диастолической функции ЛЖ у пациентов с ИДГ и СДГ относительно группы НАД, а также большее время изоволюмического расслабления ЛЖ у мужчин с СДГ относительно других групп.

По данным СМАД (рисунок 4) пациенты с ИДГ и СДГ имели больший уровень САД и ДАД вне зависимости от времени суток относительно группы НАД.

Все показатели лабораторных анализов крови (таблица 3) находились в пределах референсных значений, за исключением незначительного повышения ХС и ХС ЛНП во всех группах, при этом мужчины с СДГ имели более высокие уровни ХС ЛОНП, ТГ и МК относительно группы НАД.

Результаты ВКС (рисунок 5) продемонстрировали отсутствие достоверных межгрупповых различий по всем анализируемым параметрам (p>0,05).

Результаты ЛДФ на среднем пальце (таблица 4) также продемонстрировали отсутствие достоверных различий между группами по функциональному состоянию микрососудов в покое. По результатам

функциональных проб достоверных различий между группами также не выявлено, однако отмечался некоторый тренд (без статистической значимости) к большей степени вазоконстрикции при ДП (↓ΔМ) (%) у мужчин с СДГ относительно группы НАД.

Результаты ЛДФ в коже предплечья (таблица 5) также продемонстрировали отсутствие достоверных межгрупповых различий по функциональному состоянию в покое, констрикторной и дилататорной активности микрососудов. Однако отмечался недостоверный тренд к меньшему приросту уровня тканевой перфузии при АО (↑ΔМ) (%) у мужчин с СДГ относительно группы НАД (p=0,083).

Результаты ФПГ (рисунок 6) продемонстрировали более высокий А<sub>1р75</sub>, V<sub>A</sub>, R<sub>I</sub> у мужчин с СДГ относительно группы НАД. Пациенты с ИДГ продемонстрировали более высокий уровень R<sub>I</sub> относительно мужчин с НАД.

Результаты корреляционного анализа между показателями ФПГ и данными СМАД в группах СДГ и ИДГ (таблица 6) продемонстрировали достоверную положительную связь между уровнем ДАД

Таблица 5

Показатели ЛДФ на предплечье					
Параметр, Ме [Q25;Q75]	НАД (n=72)	ИДГ (n=70)	СДГ (n=76)	p	
М (PU)	3,34 [2,7; 4,1]	3,55 [3,05; 4,38]	3,59 [2,99; 4,3]	0,131	
σ (PU)	0,41 [0,32; 0,57]	0,42 [0,31; 0,53]	0,45 [0,38; 0,6]	0,274	
Эндотелиальный	Аэ (PU) [Q25;Q75]	0,13 [0,1; 0,22]	0,17 [0,10; 0,23]	0,16 [0,11; 0,24]	0,357
	Аэ/М (%)	3,78 [2,86; 7,26]	4,48 [2,53; 6,01]	4,50 [2,9; 6,33]	0,680
	Аэ/3σ (%)	11,36 [8,41; 14,48]	12,42 [8,92; 15,35]	11,67 [8,93; 16,15]	0,459
Нейрогенный	Ан (PU)	0,15 [0,11; 0,24]	0,16 [0,12; 0,23]	0,17 [0,12; 0,24]	0,531
	Ан/М (%)	4,91 [3,10; 7,24]	4,49 [2,81; 6,46]	4,4 [3,16; 6,9]	0,521
	Ан/3σ (%)	12,9 [10; 15,69]	13,26 [9,8; 16,87]	12,54 [9,07; 16,67]	0,948
Миогенный	Ам (PU)	0,13 [0,1; 0,2]	0,13 [0,1; 0,17]	0,13 [0,09; 0,2]	0,931
	Ам/М (%)	4,11 [2,72; 6,52]	3,67 [2,38; 4,59]	3,66 [2,41; 5,31]	0,274
	Ам/3σ (%)	10,71 [8,33; 13,75]	10,54 [8,33; 14,29]	10 [7,22; 13,64]	0,688
Венулярный	Ав (PU)	0,07 [0,05; 0,1]	0,07 [0,05; 0,11]	0,07 [0,05; 0,12]	0,586
	Ав/М (%)	2,14 [1,64; 3,08]	1,80 [1,43; 2,91]	2,01 [1,52; 3,06]	0,182
	Ав/3σ (%)	6,06 [4,07; 8,57]	5,35 [4,28; 8,83]	5,83 [4,39; 8,7]	0,798
Кардиальный	Ас (PU)	0,26 [0,19; 0,32]	0,22 [0,17; 0,33]	0,29 [0,16; 0,41]	0,297
	Ас/М (%)	7,78 [6,05; 11,83]	6,07 [4,33; 9,7]	7,86 [5,15; 9,91]	0,074
	Ас/3σ (%)	21,90 [15,79; 25,13]	20,53 [15,13; 25,06]	20,9 [13,33; 29,46]	0,691
Результаты функциональных проб					
ДП	Ммин. (PU)	2,1 [1,57; 2,8]	2,04 [1,58; 2,78]	1,89 [1,52; 2,6]	0,529
	Т (сек)	8 [7; 9]	8 [7; 9]	8 [7; 9]	0,929
	↓ΔМ (%)	37 [22; 49]	40 [29,25; 55]	46,5 [32; 56,5]	0,031
АО	Ммакс. (PU)	9,12 [7,67; 10,6]	8,94 [7,78; 10,5]	9,02 [7,79; 10,5]	0,959
	Т (сек)	15 [11; 18,5]	14 [11,75; 19,75]	15 [11; 19,5]	0,821
	↑ΔМ (%)	264 [219; 339]	247,5 [212,5; 282,5]	244 [203; 289]	0,044

Примечание: АО — артериальная окклюзия, ДП — дыхательная проба, ИДГ — изолированная диастолическая артериальная гипертензия, ЛДФ — лазерная доплеровская флоуметрия, М — уровень перфузии, Ме — медиана, Ммакс. — максимальный уровень М, Ммин. — минимальный уровень М, НАД — нормальное артериальное давление, СДГ — систолидиастолическая артериальная гипертензия, Аi — амплитуда механизмов модуляции микрокровотока (э — эндотелиальный, н — нейрогенный, м — миогенный, в — венулярный, с — кардиальный), Аi/М — перфузионная эффективность механизмов модуляции микрокровотока, Аi/3σ — вазомоторная эффективность механизмов модуляции микрокровотока, Т — время развития Ммакс./мин, σ — вариабельность тканевого кровотока, ↓ΔМ — снижение перфузии, ↑ΔМ — повышение перфузии.

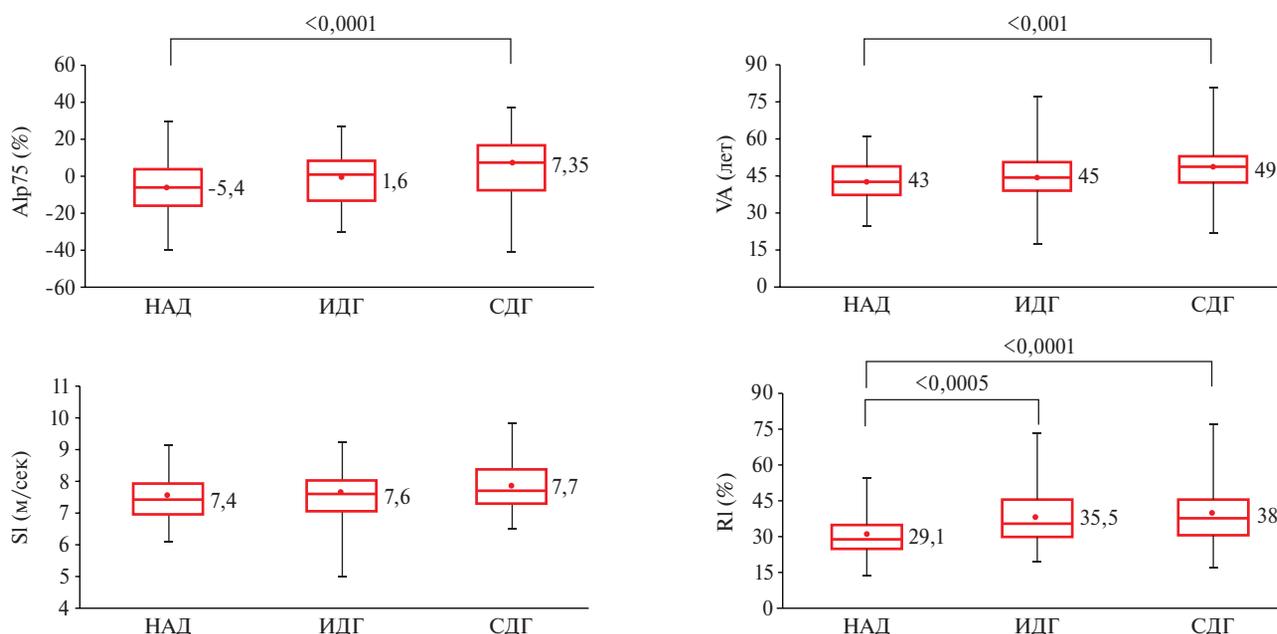


Рис. 6 Результаты ФПГ в анализируемых группах.

Примечание: ИДГ — изолированная диастолическая артериальная гипертензия, НАД — нормальное артериальное давление, СДГ — систолидиастолическая артериальная гипертензия, ФПГ — фотоплетизмография, AIp75 — расчетный индекс аугментации в %, скорректированный по частоте сердечных сокращений 75 уд./мин, VA — сосудистый возраст, SI — индекс жесткости, RI — индекс отражения.

и  $Alp75$ ,  $SI$  и  $RI$  в обеих группах. В группе СДГ была также выявлена положительная корреляционная связь ночного уровня САД с  $Alp75$ .

### Обсуждение

В настоящей работе впервые выполнено одномоментное комплексное исследование различных звеньев МЦР кожи у мужчин трудоспособного возраста с ИДГ и СДГ низкого и умеренного ССР с помощью 3-х неинвазивных методов: ВКС, ЛДФ и ФПГ.

Изучение капиллярного звена МЦР проводили методом ВКС. Полученные результаты (рисунок 5) свидетельствует об отсутствии разряжения капиллярной сети, скрытой задержки жидкости в интерстициальном пространстве кожи и уменьшения площади обменной поверхности у мужчин с ИДГ и СДГ низкого и умеренного ССР. Полученные данные противоречат результатам ранее проведенных работ, продемонстрировавших уменьшение плотности капиллярной сети у пациентов с СДГ [18-20]. Возможно, отсутствие подобных изменений свидетельствует о раннем этапе патологии, когда капиллярное русло еще не вовлечено в патологический процесс или находится в стадии компенсации для обеспечения метаболических потребностей тканей, а данные изменения могут развиваться по мере прогрессирования патологии. Для подтверждения данной гипотезы требуются дальнейшие проспективные исследования.

Функциональное состояние пре- и посткапиллярного звеньев МЦР изучали методом ЛДФ с применением амплитудно-частотного вейвлет-анализа колебаний микрокровотока в двух областях: в коже подушечки пальца, где ввиду обилия поверхностно расположенных артериоловеноулярных анастомозов микрососудистый кровоток носит в основном шунтовую (терморегуляторную) направленность, и в коже предплечья, где артериоловеноулярные анастомозы находятся глубже области зондирования при ЛДФ, что обуславливает преимущественно nutritивный характер регистрируемого микрокровотока. Результаты ЛДФ продемонстрировали отсутствие изменения уровня и вариабельности тканевого кровотока, тонуса прекапиллярных артериол и посткапиллярных венул, перфузионной эффективности и вазомоторной активности основных механизмов модуляции микрососудистого кровотока у мужчин с ИДГ и СДГ в исследуемых областях.

Констрикторную активность прекапиллярных артериол изучали при проведении ДП, при которой активация симпатической нервной системы на уровне нейромышечных синапсов вызывает кратковременную констрикцию артериол и снижение уровня тканевой перфузии [21]. Дилататорный резерв микрососудов изучали при проведении пробы с 5-мин. АО, при которой увеличение уровня тканевого кровотока направлено на восстановление тканевого гомеостаза после кратковременного эпизода ишемии.

Таблица 6

Корреляционные связи показателей ФПГ с данными СМАД в группе СДГ и ИДГ

Параметр, Ме [Q25;Q75]	$Alp75$ (%)	VA (лет)	SI (м/сек)	RI (%)
Группа ИДГ				
САД (мм рт.ст.)	сутки	н/д	н/д	н/д
	день	н/д	н/д	н/д
	ночь	н/д	н/д	-0,24*
ДАД (мм рт.ст.)	сутки	0,26*	н/д	н/д
	день	0,29**	н/д	0,22*
	ночь	н/д	н/д	н/д
Группа СДГ				
САД (мм рт.ст.)	сутки	н/д	н/д	н/д
	день	н/д	н/д	н/д
	ночь	0,23*	н/д	0,2*
ДАД (мм рт.ст.)	сутки	0,32**	н/д	н/д
	день	0,28**	н/д	н/д
	ночь	0,29**	н/д	н/д

Примечание: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; ДАД — диастолическое артериальное давление, ИДГ — изолированная диастолическая артериальная гипертензия, Ме — медиана, н/д — недостоверно, САД — систолическое артериальное давление, СДГ — систолодиастолическая артериальная гипертензия, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, ФПГ — фотоплетизмография,  $Alp75$  — расчетный индекс аугментации в %, скорректированный по частоте сердечных сокращений 75 уд./мин; VA — сосудистый возраст, SI — индекс жесткости, RI — индекс отражения.

Результаты функциональных проб продемонстрировали отсутствие повышения констрикторной активности и уменьшения дилататорного резерва микрососудов в исследуемых областях кожи у мужчин с ИДГ и СДГ низкого и умеренного ССР.

Таким образом, результаты ЛДФ свидетельствуют об отсутствии изменений функционального состояния и констрикторной/дилататорной активности пре- и посткапиллярного звена МЦР в коже подушечки пальца и предплечья у мужчин с ИДГ и СДГ, что может быть обусловлено несколькими причинами.

Первая заключается непосредственно в самом методе ЛДФ, который имеет ряд существенных ограничений, таких как неравномерность распределения питающих/шунтирующих микрососудов в различных участках кожи и нелинейная зависимость уровня получаемого сигнала от микрососудистого гематокрита [22]. Вторая причина — объектом исследования являются прекапиллярные артериолы, в которых доминирует гуморальный механизм регуляции сосудистого тонуса. Полученные результаты позволяют предположить, что у мужчин с ИДГ и СДГ низкого и умеренного ССР регуляторные механизмы обеспечивают адекватное поступление крови в капиллярное русло и поддерживают необходимый уровень трансапиллярного обмена (компенсация). Состояние прекапиллярных артериол может изменяться по мере прогресс-

сирования патологии и носить индивидуально-типологический характер в зависимости от стадии АГ и принимаемой антигипертензивной терапии [23]. Третья причина может заключаться в том, что основная функция кожи — терморегуляторная, а микрососуды кожи не подвержены барорефлекторной регуляции, в связи с чем МЦР кожи может не отражать в полной мере состояние системной микроциркуляции на первой стадии АГ.

Суммируя совокупность результатов, полученных методами ВКС и ЛДФ, можно сделать вывод, что изучение данных показателей состояния капиллярного, пре- и посткапиллярного звеньев МЦР является малоинформативным у мужчин с СДГ и ИДГ низкого и умеренного ССР.

Функциональное состояние крупных распределительных артериол (до 150 мкм), в которых доминирует нейрогенный механизм регуляции сосудистого тонуса, изучали методом ФПГ на просвет. Результаты ФПГ продемонстрировали более высокий тонус ГМК (RI) терминальных мышечных артерий и распределительных артериол у мужчин с ИДГ и СДГ относительно мужчин с НАД. Это может являться следствием функциональных изменений ГМК при повышении активности симпатической адренергической нервной системы, что можно рассматривать в рамках нейрогенной теории развития АГ Ланга-Мясникова [24]. В то же время, подобные изменения могут быть следствием повышения чувствительности ГМК к тканевым и системным циркулирующим вазоконстрикторным агентам (ангиотензин II, норадреналин и др.) или развития их эуτροφического ремоделирования, которое является наиболее ранним специфическим изменением у пациентов с АГ [25]. Увеличение тонуса ГМК обуславливает уменьшение сосудистого просвета, что, в соответствии с законом Пуазейля, приводит к увеличению ОПСС в проксимальных отделах МЦР, вызывая повышение ДАД. Подтверждением этому могут служить выявленные корреляционные связи RI с уровнем ДАД в группах ИДГ и СДГ (таблица 6). Однако полученные в ходе настоящего исследования данные не согласуются с результатами ранее проведенных работ, в которых хоть и отмечалась тенденция к увеличению тонуса ГМК резистивных сосудов у пациентов с АГ относительно лиц с НАД, статистической значимости данные различия не достигали [26, 27]. Это может быть обусловлено возможной обратимостью нарушений эластических свойств сосудов и снижением их тонуса на фоне регулярного приема антигипертензивной терапии, а также особенностью изучаемой выборки. Для уточнения причинно-следственных связей между повышением ДАД и увеличением тонуса ГМК терминальных мышечных артерий и распределительных артериол у данной категории пациентов требуются дальней-

шие исследования. Кроме того, в данном контексте представляется интересным изучение функционального состояния данных сосудов у пациентов с изолированной систолической АГ.

Результаты ФПГ продемонстрировали большую артериальную жесткость (Alp75) у мужчин с СДГ относительно группы НАД, что согласуется с результатами ранее проведенных исследований [26-28]. Действительно, увеличение артериальной жесткости является характерным изменением сосудов у пациентов с СДГ. Это может быть следствием деградации эластических компонентов (эластин) и увеличения синтеза коллагена ГМК сосудистой стенки, что влечет за собой дезорганизацию внеклеточного матрикса и снижение эластических свойств артерий [7]. В результате увеличивается проведение пульсовой волны в сосуды МЦР, что является основным фактором их повреждения, и, как следствие, нарушения тонких механизмов тканевого гомеостаза и адекватного кровоснабжения органов и тканей. В данном контексте представляются интересными результаты ОС, по данным которой мужчины с СДГ относительно группы НАД имели больший САVI, что свидетельствует о большей жесткости артерий мышечно-эластического типа у первых, хотя данный показатель не превышал нормативные значения для соответствующих возрастных групп. По данным УЗИ мужчины с СДГ относительно группы НАД имели большую ТИМ сонных артерий, больший размер левого предсердия, большую толщину стенок и ММ ЛЖ, а также меньшие показатели релаксационной способности миокарда ЛЖ. Пациенты с ИДГ характеризовались большей ММ ЛЖ и меньшим  $e'$  (средняя максимальная диастолическая скорость движения фиброзного кольца митрального клапана) по сравнению с мужчинами с НАД. Несмотря на то, что данные показатели не превышали нормативных значений, эти отклонения можно рассматривать в качестве развивающегося субклинического ремоделирования сердечно-сосудистой системы у мужчин с ИДГ и СДГ низкого и умеренного ССР [29]. Результаты ФПГ также продемонстрировали больший сосудистый возраст у мужчин с СДГ относительно группы НАД на фоне сопоставимого возраста, что можно рассматривать в рамках раннего сосудистого старения у мужчин с СДГ.

Таким образом, мужчины с ИДГ низкого и умеренного ССР по данным ФПГ характеризуются большим тонусом ГМК (RI) терминальных мышечных артерий и распределительных артериол кожи, что может свидетельствовать о более высоком ОПСС в качестве основного механизма развития ИДГ.

Мужчины с СДГ имели более высокие значения ИМТ, ОТ, ОБ, а также чаще страдали ожирением I ст. относительно мужчин с НАД. Результаты корреляционного анализа продемонстрировали положительную связь данных показателей с уровнем

САД и ДАД в группе СДГ, что подтверждает значимую роль избыточной массы тела и ожирения в увеличении риска развития АГ у мужчин [30, 31]. На этом фоне мужчины с СДГ имели больший уровень ТГ, ХС ЛНП и МК относительно группы НАД, что в целом можно рассматривать в рамках развития метаболических сдвигов у первых. Достоверных корреляций данных показателей крови со структурно-функциональным состоянием терминальных мышечных артерий и распределительных артериол и уровнем АД по данным СМАД в группе СДГ не выявлено (что, вероятно, обусловлено незначительным повышением уровней ТГ, ХС ЛНП и МК). В то же время, результаты эпидемиологических и клинических исследований демонстрируют ассоциацию повышенного уровня МК с развитием АГ [32, 33], а в экспериментальных исследованиях показана способность МК усиливать окислительный стресс и экспрессию ангиотензина II в эндотелиальных клетках сосудов, способствуя развитию эндотелиальной дисфункции, вазоконстрикции и пролиферации ГМК [34].

**Ограничения исследования.** Ограничением данной работы является отсутствие изучения уровня циркулирующих вазоактивных биологических агентов, концентрация и чувствительность к которым структурных элементов МЦР может быть изменена у мужчин с ИДГ и СДГ низкого и умеренного ССР, что требует дальнейших исследований.

## Литература/References

- Balanova YuA, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSERF-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.
- Kushakovskiy MS. *Essential hypertension (hypertension). The causes, mechanisms, clinical features, treatment*. St.Petersburg, Foliant publishing house, 2002. 414 p. 5 publication, significantly expanded and revised. (In Russ.) Кушаковский М.С. *Эссенциальная гипертензия (гипертоническая болезнь). Причины, механизмы, клиника, лечение*. СПб., Издательство Фолиант, 2002. 414 с. 5 изд., существенно доп. и перераб. ISBN: 5-93929-045-0.
- Makolkina VI, Podzolkov VI, Pavlov VI, et al. Microcirculation in arterial hypertension. *Kardiologiya*. 2003;43(5):60-7. (In Russ.) Маколкин В.И., Подзолков В.И., Павлов В.И. и др. Состояние микроциркуляции при гипертонической болезни. *Кардиология*. 2003; 43(5):60-7.
- Frohlich ED, Ventura H. *Pathophysiology: disease mechanisms*. Hypertension. 2009;1-14.
- Makolkina VI. Microcirculation and target organ damage in arterial hypertension. *Kardiologiya*. 2006;2:83-5. (In Russ.) Маколкин В.И. Микроциркуляция и поражение органов-мишеней при артериальной гипертензии. *Кардиология*. 2006;2:83-5.
- Laurent S, Boutouyrie P. The Structural Factor of Hypertension: Large and Small Artery Alterations. *Circ Res*. 2015;116(6):1007-21. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.303596.
- Podolinsky GI, Chirita IL. Muscular and elastic vessels as members of pathogenesis in arterial hypertension. *Bulletin of the Pridnestrovian University. Series: Medical, biological and chemical sciences*. 2016; 2(53):47-51. (In Russ.) Подольный Г.И., Кирица И.Л. Сосуды мышечного и эластического типа как участники патогенеза артериальной гипертензии. *Вестник Приднестровского университета. Серия: Медико-биологические и химические науки*. 2016;2(53):47-51. EDN XBVMMP.
- Romero CA, Alfie J, Galarza C, et al. Hemodynamic circulatory patterns in young patients with predominantly diastolic hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2013;7(2):157-62. doi:10016/j.jash.2013.01.001.
- Westerhof N, Lankhaar JW, Westerhof BE. The arterial Windkessel. *Med Biol Eng Comput*. 2009;47(2):131-41. doi:10.1007/s11517-008-0359-2.
- Korolev AI, Fedorovich AA, Gorshkov AY, et al. Structural and functional state of various parts of skin microcirculation at an early stage of hypertension in working-age men. *Microvasc Res*. 2023; 145;104440. doi:10.1016/j.mvr.2022.104440.
- Korolev AI, Fedorovich AA, Gorshkov AY, et al. Photoplethysmography factors associated with undiagnosed hypertension in men with low and moderate cardiovascular risk. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(7):3649. (In Russ.) Королев А.И., Федорович А.А., Горшков А.Ю. и др. Факторы фотоплетизмографии, ассоциированные с наличием невыявленной артериальной гипертензии у мужчин с низким и умеренным сердеч-

## Заключение

По данным ВКС и ЛДФ изменений на уровне капиллярного русла и функционального состояния прекапиллярных артериол кожи не выявлено, что может свидетельствовать о малой информативности данных методов на начальных стадиях развития АГ.

Мужчины с ИДГ низкого и умеренного ССР по данным ФПГ характеризуются большим тонусом ГМК (RI) терминальных мышечных артерий и распределительных артериол кожи, что может свидетельствовать о более высоком ОПСС в качестве основного механизма развития ИДГ.

Мужчины с СДГ низкого и умеренного ССР по данным объемной сфигмографии имеют большую жесткость магистральных артерий (CAVI), а по данным ФПГ имеют большую сосудистую жесткость (Alp75) и более высокий тонус ГМК (RI) терминальных мышечных артерий и распределительных артериол кожи, что может свидетельствовать о сочетании увеличения ОПСС и артериальной жесткости в качестве патофизиологических механизмов развития СДГ.

**Отношения и деятельность.** Работа выполнена в рамках Государственного задания Минздрава России № 124013100904-7 "Разработка метода бесконтактного определения уровня артериального давления по данным видеоплетизмографии веб-камеры кожи лица".

- но-сосудистым риском. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(7):3649. doi:10.15829/1728-8800-2023-3649. EDN JJRXLGL.
12. Kozlov VI. Capillaroscopy in clinical practice: monograph. M: Practical medicine. 2015. 232 p. (In Russ.) Козлов В.И. Капилляроскопия в клинической практике: монография. М: Практическая медицина. 2015. 232 с. ISBN: 978-5-98811-342-3.
  13. Korolev AI, Fedorovich AA, Gorshkov AYU, et al. Upper limbs skin microvascular characteristics in healthy men of working age. Russian Journal of Preventive Medicine. 2021;24(7):60-9. (In Russ.) Королев А.И., Федорович А.А., Горшков А.Ю. и др. Параметры микроциркуляторного кровотока в коже верхних конечностей у здоровых мужчин трудоспособного возраста. Профилактическая медицина. 2021;24(7):60-9. doi:10.17116/profmed20212407160.
  14. Stefanovska A, Bracic M, Kvernmo HD. Wavelet analysis of oscillations in peripheral blood circulation measured by Doppler technique. IEEE Trans Biomed Eng. 1999;46(10):1230-9. doi:10.1109/10/790500.
  15. Fedorovich AA. The functional state of regulatory mechanisms of the microcirculatory blood flow in normal conditions and in arterial hypertension according to laser Doppler flowmetry. Regional blood circulation and microcirculation. 2010;9(1):49-60. (In Russ.) Федорович А.А. Функциональное состояние регуляторных механизмов микроциркуляторного кровотока в норме и при артериальной гипертензии по данным лазерной доплеровской флоуметрии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2010;9(1):49-60. doi:10.24884/1682-6655-2010-9-1-49-60.
  16. Mordvinova EV, Oschepkova EV, Fedorovich AA, et al. 2014. The functional state of microcirculatory vessels in patients with arterial hypertension I-II degree with different degrees of cardiovascular risk. Systemic Hypertension. 2014;11(2):29-35. (In Russ.) Мордвинова Е.В., Ощепкова Е.В., Федорович А.А. и др. Функциональное состояние сосудов микроциркуляторного русла у больных артериальной гипертензией 1–2-й степени различной степени сердечно-сосудистого риска. Системные гипертензии. 2014;11(2):29-35. doi:10.26442/2075-082X\_11.2.29-35.
  17. Rogoza AN. Non-invasive methods for determining the rigidity of the main arteries. Functional Diagnostics. 2007;3:17-32. (In Russ.) Рогоза А.Н. Неинвазивные методы определения ригидности магистральных артерий. Функциональная диагностика. 2007;3:17-32.
  18. Prasad A, Dunnill GS, Mortimer PS, et al. Capillary rarefaction in the forearm skin in essential hypertension. J Hypertens. 1995; 13:265-8. PMID:7615958.
  19. Antonios TF, Singer DR, Markandu ND, et al. Structural skin capillary rarefaction in essential hypertension. Hypertension. 1999;33: 998-1001. doi:10.1161/01.hyp.33.4.998.
  20. Serné EH, Gans RO, ter Maaten JC, et al. Impaired skin capillary recruitment in essential hypertension is caused by both functional and structural capillary rarefaction. Hypertension. 2001;38:238-42. doi:10.1161/01.hyp.38.2.238.
  21. Krupatkin AI. Blood flow oscillations — new diagnostic language in microvascular research. Regional blood circulation and microcirculation. 2014;13(1):83-99. (In Russ.) Крупаткин А.И. Колебания кровотока — новый диагностический язык в исследовании микроциркуляции. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2014;13(1):83-99. doi:10.24884/1682-6655-2014-13-1-83-99.
  22. Jung F, Leithäuser B, Landgraf H, et al. Laser Doppler flux measurement for the assessment of cutaneous microcirculation—critical remarks. Clin Hemorheol Microcirc. 2013;55(4):411-6. doi:10.3233/CH-131778.
  23. Vasilyev AP, Streltsova NN, Sekisova MA, et al. Functional characteristics of microcirculation and their prognostic value in patients with arterial hypertension. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2011;10(5):14-9. (In Russ.) Васильев А.П., Стрельцова Н.Н., Секисова М.А. и др. Функциональные особенности микроциркуляции у больных артериальной гипертензией и их прогностическое значение. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(5):14-9. doi:1728-8800-2011-5-14-19.
  24. Shlyakhto EV, Conrady AO. Causes and consequences of sympathetic overactivity in hypertension. Arterial Hypertension. 2003; 9(3):81-8. (In Russ.) Шляхто Е.В., Конради А.О. Причины и последствия активации симпатической нервной системы при артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2003; 9(3):81-8. doi:10.18705/1607-419X-2003-9-3-81-88.
  25. Park JB, Schiffrin EL. Small artery remodeling is the most prevalent (earliest?) form of target organ damage in mild essential hypertension. J Hypertens. 2001;19:921-30. doi:10.1097/00004872-200105000-00013.
  26. Ivanov SV, Ryabikov AN, Malyutina SK. Arterial stiffness and pulse wave reflection in association with arterial hypertension. Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences. 2008;28(3):9-12. (In Russ.) Иванов С.В., Рябиков А.Н., Малутина С.К. Жесткость сосудистой стенки и отражение пульсовой волны в связи с артериальной гипертензией. Сибирский научный медицинский журнал. 2008;28(3):9-12.
  27. Tuktarov AM, Kazanceva TS, Filippov AE, et al. The Relationship of Modifiable Risk Factors with Indicators of Arterial Stiffness and Vascular Age in Patients with Arterial Hypertension. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2021;17(1):42-8. (In Russ.) Туктаров А.М., Казанцева Т.С., Филиппов А.Е. Взаимосвязь модифицируемых факторов риска с показателями артериальной жесткости и сосудистым возрастом у пациентов с артериальной гипертензией. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2021;17(1):42-8. doi:10.20996/1819-6446-2021-02-12.
  28. Milyagin VA, Filichkin DE, Shpynev KV, et al. Contour analysis of central and peripheral pulse wave in healthy people and in hypertensive patients. Arterial Hypertension. 2009;15(1):78-85. (In Russ.) Милягин В.А., Филичкин Д.Е., Шпынев К.В. и др. Контурный анализ центральной и периферической пульсовых волн у здоровых людей и больных артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2009;15(1):78-85. doi:10.18705/1607-419X-2009-15-1-78-85.
  29. Semeniago EF, Salivonchik DP. Arterial hypertension: a path from unchanged transmitral bloodstream to dysfunction. Health and Ecology Issues. 2020;(3):27-35. (In Russ.) Семеняго Е.Ф., Саливончик Д.П. Артериальная гипертензия: путь от неизмененного трансмитрального кровотока до дисфункции. Проблемы здоровья и экологии. 2020;(3):27-35. doi:10.51523/2708-6011.2020-17-3-4.
  30. Netchessova TA. Obesity and hypertension. Medical practice: scientific and practical therapeutic journal. 2021;2(77):49-52. (In Russ) Нечесова Т.А. Ожирение и артериальная гипертензия. Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. 2021;2(77):49-52. EDN OROXIR.
  31. Kim MS, Kim WJ, Khera AV, et al. Association between adiposity and cardiovascular outcomes: an umbrella review and meta-analysis of observational and Mendelian randomization studies. Eur Heart J. 2021;42(34):3388-403. doi:10.1093/eurheartj/ehab454.
  32. Kratzer JT, Lanaspas MA, Murphy MN, et al. Evolutionary history and metabolic insights of ancient mammalian uricases. Proc Natl Acad Sci USA. 2014;111:3763-8. doi:10.1073/pnas.1320393111.
  33. Kuwabara M. Hyperuricemia, Cardiovascular Disease, and Hypertension. Pulse (Basel). 2016;3:242-52. doi:10.1159/000443769.
  34. Yu MA, Sánchez-Lozada LG, Johnson RJ, et al. Oxidative stress with an activation of the renin–angiotensin system in human vascular endothelial cells as a novel mechanism of uric acid-induced endothelial dysfunction. J Hypertens. 2010;28:1234-42.

## Сравнительный анализ сывороточных уровней галанина у больных ишемической болезнью сердца с наличием и отсутствием сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса и у лиц без сердечно-сосудистых заболеваний

Тимофеев Ю. С.<sup>1</sup>, Яфарова А. А.<sup>1</sup>, Шептулина А. Ф.<sup>1,2</sup>, Киселев А. Р.<sup>1</sup>, Метельская В. А.<sup>1,3</sup>, Дубовская Н. И.<sup>1</sup>, Драпкина О. М.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО "Российский университет медицины" Минздрава России. Москва; <sup>3</sup>ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава России. Москва, Россия

**Цель.** Изучить уровень нейрорегуляторного пептида галанина у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с наличием и отсутствием хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса (ХСНнФВ) в сравнении с лицами без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые составили контрольную группу.

**Материал и методы.** Исследование включало 80 пациентов мужского пола: 30 больных ИБС с ХСНнФВ, 30 больных ИБС без ХСНнФВ и 20 лиц без ССЗ (контроль). Группы были сопоставимы по возрасту и индексу массы тела (ИМТ).

**Результаты.** Медиана (Ме) возраста пациентов с ИБС и ХСНнФВ составила 67,5 лет, в то время как у лиц без ССЗ — 56,5 лет. В группе ИБС с ХСНнФВ 73,4% пациентов имели II функциональный класс по Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA — New York Heart Association). Уровень галанина был статистически значимо ( $p < 0,001$ ) выше в сыворотке крови пациентов с ИБС с ХСНнФВ (Ме [Q25-Q75] — 84,5 [62,2-96,2] пг/мл) и ИБС без ХСНнФВ (82,9 [68,2-94,0] пг/мл) по сравнению с контрольной группой (53,0 [24,4-62,9] пг/мл). По данным ROC-анализа, наибольшая площадь под кривой (AUC=0,924) для галанина была в группе ИБС без ХСНнФВ относительно контроля, при этом при рассчитанном пороговом уровне 71,5 пг/мл диагностическая чувствительность достигала 70,0% при специфичности 95,0%.

**Заключение.** Полученные результаты позволяют предположить наличие связи галанина с патофизиологическими механизмами развития ИБС независимо от наличия ХСНнФВ.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, галанин.

**Отношения и деятельность.** Исследование выполнено в рамках госзадания "Ассоциация саркопении с метаболическими нарушениями, хроническим воспалением и изменениями психологического статуса у пациентов с ожирением" (2023-2025гг, регистрационный номер 123020600129-8).

Поступила 20/08-2024

Рецензия получена 04/09-2024

Принята к публикации 19/09-2024



**Для цитирования:** Тимофеев Ю. С., Яфарова А. А., Шептулина А. Ф., Киселев А. Р., Метельская В. А., Дубовская Н. И., Драпкина О. М. Сравнительный анализ сывороточных уровней галанина у больных ишемической болезнью сердца с наличием и отсутствием сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса и у лиц без сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(10):4156. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4156. EDN XXPRWW

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: adeleyafaroff@gmail.com

[Тимофеев Ю. С. — к.м.н., руководитель лаборатории изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний им. Н. В. Перовой отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, с.н.с., ORCID: 0000-0001-9305-6713, Яфарова А. А. — м.н.с. лаборатории экспериментальной и профилактической гастроэнтерологии отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0003-3002-1067, Шептулина А. Ф. — к.м.н., в.н.с. лаборатории экспериментальной и профилактической гастроэнтерологии отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения; доцент кафедры терапии и профилактической медицины, ORCID: 0000-0001-7230-0780, Киселев А. Р. — д.м.н., доцент, руководитель центра координации фундаментальной научной деятельности, ORCID: 0000-0003-3967-3950, Метельская В. А. — д.б.н., профессор, г.н.с. лаборатории изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний им. Н. В. Перовой отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0001-8665-9129, Дубовская Н. И. — лаборант-исследователь лаборатории изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний им. Н. В. Перовой отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0003-2210-3177, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор; зав. кафедрой терапии и профилактической медицины, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

## Comparative analysis of serum galanin levels in patients with coronary artery disease with and without heart failure with reduced ejection fraction and in individuals without cardiovascular diseases

Timofeev Yu. S.<sup>1</sup>, Yafarova A. A.<sup>1</sup>, Sheptulina A. F.<sup>1,2</sup>, Kiselev A. R.<sup>1</sup>, Metelskaya V. A.<sup>1,3</sup>, Dubovskaya N. I.<sup>1</sup>, Drapkina O. M.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; <sup>2</sup>Russian University of Medicine. Moscow; <sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Moscow, Russia

**Aim.** To study the level of the neuro-regulatory peptide galanin in patients with coronary artery disease (CAD) with and without heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) in comparison with individuals without cardiovascular disease (CVD) included in the control group.

**Material and methods.** The study included 80 male patients as follows: 30 patients with CAD and HFrEF; 30 patients with CAD and without HFrEF; 20 individuals without CVD (control group). The groups were comparable in age and body mass index (BMI).

**Results.** The median (Me) age of patients with CAD and HFrEF was 67,5 years, while in individuals without CVD — 56,5 years. In the CAD and HFrEF group, 73,4% of patients had New York Heart Association (NYHA) class II HF. The galanin level was significantly ( $p < 0,001$ ) higher in patients with CAD with HFrEF (Me [Q25-Q75] — 84,5 [62,2-96,2] pg/ml) and CHD without CHFREF (82,9 [68,2-94,0] pg/ml) compared to the control group (53,0 [24,4-62,9] pg/ml). According to the ROC analysis, the highest area under the curve (AUC=0,924) for galanin was in the CAD without HFrEF group relative to the control. At the estimated threshold level of 71,5 pg/ml, the sensitivity and specificity were 70,0% and 95,0%, respectively.

**Conclusion.** The obtained results suggest an association between galanin and the pathophysiological mechanisms of CAD development, regardless of HFrEF.

**Keywords:** coronary artery disease, heart failure, galanin.

**Relationships and Activities.** The study was carried out within state assignment "Association of sarcopenia with metabolic disorders, chronic inflammation and changes in psychological status in obese patients" (2023-2025, registration number 123020600129-8).

Timofeev Yu. S.\* ORCID: 0000-0001-9305-6713, Yafarova A. A. ORCID: 0000-0003-3002-1067, Sheptulina A. F. ORCID: 0000-0001-7230-0780, Kiselev A. R. ORCID: 0000-0003-3967-3950, Metelskaya V. A. ORCID: 0000-0001-8665-9129, Dubovskaya N. I. ORCID: 0000-0003-2210-3177, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

\*Corresponding author: adeleyafaroff@gmail.com

**Received:** 20/08-2024

**Revision Received:** 04/09-2024

**Accepted:** 19/09-2024

**For citation:** Timofeev Yu. S., Yafarova A. A., Sheptulina A. F., Kiselev A. R., Metelskaya V. A., Dubovskaya N. I., Drapkina O. M. Comparative analysis of serum galanin levels in patients with coronary artery disease with and without heart failure with reduced ejection fraction and in individuals without cardiovascular diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(10):4156. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4156. EDN XXPRWW

АГ — артериальная гипертензия, АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ФВ — фракция выброса, ХСнФВ — хроническая сердечная недостаточность со сниженной ФВ, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, CRT-D — кардиовертер-дефибриллятор с функцией сердечной ресинхронизирующей терапии, NYHA — New-York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация сердца), ROC-анализ — Receiver Operating Characteristic Analysis.

## Введение

Галанин — эндогенный низкомолекулярный пептид, состоящий из 30 аминокислотных остатков, впервые выделенный из кишечника и поджелудочной железы свиньи в 1983г [1]. Своё название он получил по первой и последней аминокислотам в последовательности (глицин и аланин).

Биологическая активность галанина определяется его взаимодействием со специализированными галаниновыми рецепторами, связанными с G-белком. Известны три типа рецепторов галанина: GalR1, GalR2 и GalR3, которые различаются фармакологией, сигнализацией и распределением в организме [2]. GalR1 и GalR2 преимущественно локализируются в мозге, мышцах, жировой ткани и желудке [3], в то время как GalR3 экспрессируется в легких и почках [4]. Рецепторы всех трех типов также обнаружены в сердце [2, 5], однако их экспрессия в разных отделах сердца изучена недостаточно [6].

За связывание с рецепторами отвечает N-концевой фрагмент пептида, первые 15 аминокислот которого консервативны у большинства видов [5]. Каждый из рецепторов имеет свою локализацию и специфические клеточные эффекты. GalR1 и GalR3 активируют Gi/o белки, что приводит

к ингибированию аденилатциклазы, снижению уровня циклического аденозинмонофосфата и открытию калиевых каналов. Рецептор GalR2, взаимодействующий с белком Gq/11, активирует фосфолипазу C, регулируя гомеостаз кальция и улучшая инотропные свойства сердца [2].

Экспрессия рецепторов галанина повышена в тканях с высокой утилизацией глюкозы, таких как скелетные мышцы, сердце, жировая ткань и клетки панкреатических островков поджелудочной железы [7]. Галанин участвует в регуляции энергетического гомеостаза, восприятия боли, сна, пищевого поведения и функций нейроэндокринной системы и сосудодвигательного центра [8]. Многообразие биологических эффектов галанина указывает на его значительную роль в активации защитных реакций организма. Изначально галанин изучался как нейропротектор, однако недавние исследования показали его кардиопротекторные свойства [9, 10].

Галанин, один из ко-трансммиттеров с коротким периодом полувыведения, выделяется из постганглионарных нейронов симпатических волокон вместе с норадреналином и нейропептидом Y [4]. В отличие от классических нейротрансммиттеров, ко-трансммиттеры медленно диффундируют и дей-

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- Галанин и его рецепторы играют важную роль в регуляции сердечно-сосудистой системы. Активация галанинергической системы приводит к усилению защитных механизмов кардиомиоцитов, улучшению углеводного обмена, снижению окислительного стресса и предотвращению гипертрофии кардиомиоцитов за счет подавления экспрессии некоторых генов.
- В патологических условиях, например, при сердечной недостаточности, происходит гиперактивация симпатической нервной системы, сопровождающаяся чрезмерной экспрессией адренергического ко-трансммиттера галанина, гиперсекреция которого усугубляет вегетативный дисбаланс, а также способствует ремоделированию миокарда и прогрессированию хронической сердечной недостаточности (ХСН).

#### Что добавляют результаты исследования?

- Впервые было показано, что уровень галанина статистически значимо выше в сыворотке крови больных ишемической болезнью сердца независимо от наличия ХСН со сниженной фракцией выброса по сравнению с лицами без сердечно-сосудистых заболеваний.
- Проведенный ROC-анализ показал, что галанин может рассматриваться как потенциальный диагностический маркер для выявления ишемической болезни сердца независимо от наличия ХСН со сниженной фракцией выброса, демонстрируя высокую диагностическую чувствительность и специфичность по сравнению с контрольной группой.

### Key messages

#### What is already known about the subject?

- Galanin and its receptors play an important role in the regulation of the cardiovascular system. Galaninergic system activation leads to increased protective mechanisms of cardiomyocytes, improved carbohydrate metabolism, reduced oxidative stress and prevention of cardiomyocyte hypertrophy by suppressing the expression of certain genes.
- In pathological conditions, such as heart failure, there is sympathetic nervous system hyperactivation, accompanied by overexpression of the adrenergic co-transmitter galanin, the hypersecretion of which aggravates the autonomic imbalance, and also contributes to myocardial remodeling and heart failure (HF) progression.

#### What might this study add?

- For the first time, it was shown that the galanin level is significantly higher in patients with coronary artery disease, regardless of HF with a reduced ejection fraction, compared to individuals without cardiovascular diseases.
- The ROC analysis showed that galanin can be considered a potential diagnostic marker for the detection of coronary artery disease, regardless of HF with a reduced ejection fraction, demonstrating high diagnostic sensitivity and specificity compared to the control group.

ствуют как нейромодуляторы, их секреция зависит от силы стимуляции нейронов [5]. Галанин участвует в центральной регуляции сердечно-сосудистой деятельности на уровне продолговатого мозга [6] и может напрямую влиять на кардиомиоциты через активацию GalR1-3, которые экспрессируются в миокарде [8]. Галаниновые рецепторы широко представлены в ядре солитарного тракта и нейронах звездчатого ганглия [7]. Внутрицистернальное введение экзогенного галанина в ростральный вентролатеральный отдел ствола головного мозга у крыс приводило к транзиторному повышению среднего артериального давления с последующим резким снижением, а также вызывало выраженную тахикардию [11].

Данные литературы свидетельствуют, что активация галанинергической системы усиливает защитные механизмы кардиомиоцитов на ранних стадиях повреждения миокарда [12-14]. Было пока-

зано, что галанинергические каскады влияют на ремоделирование миокарда, включая гипертрофию, фиброз кардиомиоцитов и их гибель [15]. В условиях стресса галанин и его производные улучшают углеводный обмен в кардиомиоцитах, снижают окислительный стресс и гиперпродукцию активных форм кислорода митохондриями [15]. Кроме того, галанинергические каскады препятствуют развитию гипертрофии кардиомиоцитов, подавляя экспрессию некоторых генов.

Ранее концентрация галанина оценивалась преимущественно у пациентов с различными неврологическими заболеваниями, сахарным диабетом и ожирением [16, 17]. На сегодняшний день опубликованы результаты преимущественно экспериментальных работ, посвященных изучению роли галанина на моделях сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у животных [18], однако в качестве диагностического маркера ССЗ у людей галанин

не изучался. В настоящей работе уровень галанина у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) исследуется впервые.

Целью настоящей работы было сравнить сывороточные уровни галанина у больных ИБС в зависимости от наличия хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса (ФВ) (ХСНнФВ), а также у лиц без ССЗ.

## Материал и методы

Настоящее кросс-секционное исследование выполнено на базе ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России. Научный проект проводился в соответствии с Хельсинкской декларацией и последующими поправками к ней и был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России (протокол № 04-05/18 от 07.06.2018г, протокол № 03-02/19 от 11.04.2019г). Выборка пациентов для участия в исследовании составила 80 пациентов мужского пола, из них 30 больных ИБС с ХСНнФВ, 30 больных ИБС без ХСНнФВ и 20 лиц без ССЗ (контрольная группа).

**Критерии включения и исключения.** Критериями включения для группы ИБС с наличием ХСНнФВ считались: наличие признаков и симптомов ХСН, выявленных по данным эхокардиографии, ФВ левого желудочка  $\leq 40\%$ ; подтвержденный ишемический генез ХСН (через кожное коронарное вмешательство (ЧКВ)/аортокоронарное шунтирование (АКШ)/перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе).

Критериями включения для группы ИБС без ХСНнФВ служили: наличие верифицированного обструктивного поражения коронарных артерий (ЧКВ/АКШ/перенесенный ИМ в анамнезе); отсутствие симптомов и признаков ХСН.

Критерии включения для группы контроля: отсутствие ССЗ и других установленных заболеваний по данным анамнеза и предоставленной медицинской документации. Допускалось наличие у пациентов контролируемой артериальной гипертензии (АГ) I ст. и гиперлипидемии (уровень холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП)  $> 3$  ммоль/л, уровень триглицеридов (ТГ)  $> 1,7$  ммоль/л) которые рассматривались в качестве факторов риска, а не самостоятельных заболеваний.

Критерии исключения: отказ от подписания информированного согласия/участия в исследовании, индекс массы тела (ИМТ)  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup>, скорость клубочковой фильтрации  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> по формуле СКД-ЕРІ, курение или отказ от курения  $\leq 10$  лет назад, хроническая обструктивная болезнь легких/бронхиальная астма средней, тяжелой и крайне тяжелой степени в анамнезе, системные заболевания соединительной ткани, онкологические заболевания без радикального излечения, перенесенные острые инфекционные заболевания или обострение хронических в течение 2 нед. до включения в исследование, беременность и период лактации, воспалительные заболевания кишечника, а также прием системных глюкокортикостероидов, иммуносупрессоров в течение последних 3 мес. до включения в исследование. Дополнительными критериями исключения в группу ИБС без ХСНнФВ были значения  $> 5$  баллов по шкале HFA-PEFF (Heart Failure Association (P) — Pretest assessment (анализ симптомов, анамнеза, факторов риска), (E) — Echocardiographic

(ЭхоКГ и анализ натрийуретических пептидов), (F1) — Functional testing (стресс-ЭхоКГ, инвазивная оценка гемодинамики), (F2) — Final aetiology (лучевые методы диагностики, генетический анализ, анализ биомаркеров), чтобы исключить попадание в данную группу пациентов с ХСН с сохраненной ФВ. Также в исследование не были включены больные ИБС без обструктивного поражения коронарных артерий.

Концентрацию галанина определяли в сыворотке крови, взятой натощак из кубитальной вены в утренние часы. Обработку образцов цельной крови проводили методом центрифугирования при 3000 об./мин при 20°С, полученную сыворотку аликвотировали и хранили при -70-80°С в "Банке биологического материала" ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России. Количественное определение галанина в сыворотке крови проводилось методом конкурентного твердофазного иммуноферментного анализа (competitive ELISA) с использованием стандартизированной тест-системы ELISA kit for Galanin Human (Cloud-Clone Corp, КНР/США). Для инкубации микропланшет применялся шейкер-термостат PST-60HL (Biosan/ВекторБест, Латвия/РФ) с поддержанием температурного режима 37,0°С согласно инструкции производителя тест-систем. Промывка микропланшет осуществлялась с использованием автоматического промывателя Anthos Washer Fluido (Biochrom, Великобритания). Детекцию оптической плотности (адсорбции) проводили с использованием микропланшетного фотометра Multiskan FC (Thermo Fisher Scientific, США) на длине волны 450 нм с референсной длиной волны 620 нм. Построение калибровочных кривых и расчет концентраций проводили с применением программного обеспечения SkanIt RE 7.0.2 (Thermo Fisher Scientific, США).

Статистический анализ проводился в программах Statistica 10 (Statsoft) и SPSS (IBM). Полученные результаты анализировали с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики: для количественных показателей определялись медиана (Me) и интерквартильный размах [Q25;Q75]. Для качественных показателей определялась частота выявления показателя (%). Для сравнения статистической значимости различий между группами использовались непараметрические критерии Манна-Уитни и Краскелла-Уоллиса. Различия групп по качественным показателям оценивались с помощью критерия  $\chi^2$ . Образцы были отфильтрованы по этим параметрам для формирования сближенных выборок. Проводилась фильтрация следующих пар выборок: ИБС без ХСНнФВ и контроль, ИБС с ХСНнФВ и контроль, ИБС с наличием и отсутствием ХСНнФВ. Межгрупповые и иные отличия с  $p < 0,05$  рассматривались как статистически значимые. Анализ диагностической эффективности и расчет пороговых уровней проводился методом ROC-анализа (Receiver Operating Characteristic Analysis), выбор оптимального порогового уровня осуществлялся путем расчета максимального индекса Юдена (Jmax).

## Результаты

В таблице 1 представлены основные клинические характеристики изучаемой выборки. Исследуемые группы были сопоставимы по ИМТ. Ме возраст пациентов в группе ИБС с ХСНнФВ была выше по сравнению с лицами без ССЗ  $p=0,001$ .

Таблица 1

## Основные клинические характеристики изучаемой выборки

Показатель	ИБС с ХСНнФВ (n=30)	ИБС без ХСНнФВ (n=30)	Контроль (n=20)	p
Возраст, лет, Ме [Q25;Q75]	67,5 [62,0;73,0]	62,5 [57,0;66,0]	56,5 [51,0;61,5]	p <sub>1-2</sub> : 0,057 p <sub>2-3</sub> : 0,77 p <sub>1-3</sub> : 0,001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Ме [Q25;Q75]	29,35 [26,83;32,01]	29,01 [27,47;31,77]	28,2 [26,34;30,35]	0,337
ФК по NYHA, n (%)	–	–	–	–
I	4 (13,3)			
II	22 (73,4)			
III	4 (13,3)			
IV	0 (0)			
Перенесенный ИМ, n (%)	27 (90,0)	15 (50,0)	0 (0)	–
Реваскуляризация коронарных артерий, n (%)	24 (80,0)	14 (46,67)	0 (0)	–
Наличие CRT-D, n (%)	12 (40,0)	0 (0)	0 (0)	–
АГ, n (%)	24 (80,0)	24 (80,0)	12 (60,0)	–
ФП/ТП, n (%)	13 (43,3)	6 (20,0)	0 (0)	–
Катетерная абляция, n (%)	3 (6,67)	0 (0)	0 (0)	–
Эпизоды ЖТ/ФЖ, n (%)	7 (23,3)	1 (3,3)	0 (0)	–
Дислипидемия, n (%)	21 (70,0)	24 (80,0)	16 (53,3)	–
СД 2 типа, n (%)	17 (21,2)	3 (10,0)	0 (0)	–

Примечание: значение p рассчитано на основании критерия Краскела-Уоллиса при сравнении количественных переменных. АГ — артериальная гипертензия, ЖТ/ФЖ — желудочковая тахикардия/фибриляция желудочков, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ИБС — ишемическая болезнь сердца, Ме — медиана, СД — сахарный диабет, ФК — функциональный класс, ФП/ТП — фибрилляция предсердий/трепетание предсердий, ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, CRT-D — кардиовертер-дефибрилятор с функцией сердечной ресинхронизирующей терапии, NYHA — New-York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация сердца).

Реваскуляризация коронарных артерий (ЧКВ/АКШ) была выполнена у 80,0% больных ИБС с ХСНнФВ и у 46,67% больных ИБС без ХСНнФВ. В группе ИБС с ХСНнФВ 40,0% участников была проведена имплантация устройства для сердечной ресинхронизирующей терапии с кардиовертером-дефибрилятором (CRT-D). У больных ИБС с наличием и отсутствием ХСНнФВ нарушения ритма в виде фибрилляции/трепетания предсердий имелись у 43,3 и 20,0% участников, соответственно. Эпизоды желудочковой тахикардии/фибриляции желудочков в анамнезе были зарегистрированы у 23,3% больных ИБС с ХСНнФВ и у 3,3% больных ИБС без ХСНнФВ. У участников группы сравнения в анамнезе не было указаний на перенесенный ИМ, жизнеугрожающие нарушения ритма, а также сахарный диабет 1 и 2 типов, им не проводились реваскуляризация коронарных артерий или катетерная абляция (таблица 1).

Лабораторные показатели пациентов исследуемых групп представлены в таблице 2. Ме значений скорости клубочковой фильтрации по Кокрофту-Голту были статистически значимо выше у больных ИБС с ХСНнФВ по сравнению с больными ИБС без ХСНнФВ и лицами без ССЗ (p=0,003 и p=0,001, со-

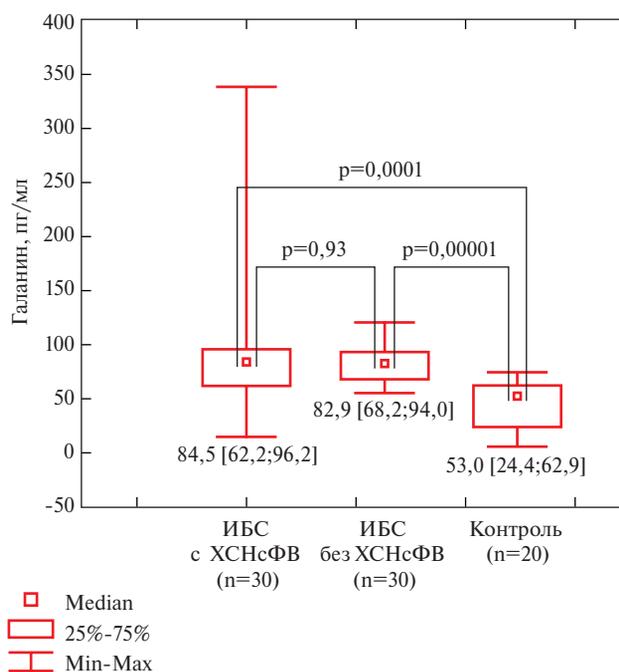


Рис. 1 Сравнительный анализ концентраций нейрорегуляторного пептида галанина у пациентов исследуемых групп.

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, Min-Max — интервал минимум-максимум.

Таблица 2

## Основные лабораторные показатели пациентов исследуемых групп

Показатель, Ме [Q25;Q75]	ИБС с ХСНнФВ (n=30)	ИБС без ХСНнФВ (n=30)	Контроль (n=20)
СКФ по СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	69,0 [54,0;85,0]	90,0 [74,0;95,0]	84,0 [78,5;94,0]
Клиренс креатинина по Кокрофту-Голту, мл/мин	81,5 [59,0;97,0]	100,5 [85,0;121,0]	101,5 [84,0;126,0]
Глюкоза, ммоль/л	6,0 [5,6;6,6]	5,9 [5,5;6,4]	6,0 [5,65;6,25]
АЛТ, Ед/л	21,5 [18,0;25,0]	23,5 [18,0;31,0]	22,5 [16,5;26,0]
АСТ, Ед/л	18,5 [17,0;22,0]	23,0 [18,0;26,0]	19,5 [17,5;25,0]
ХС общий, ммоль/л	4,1 [3,1;4,8]	4,2 [3,6;4,8]	5,45 [5,15;6,3]
ХС ЛНП, ммоль/л	2,2 [1,6;2,7]	2,36 [1,76;3,11]	3,55 [2,63;3,87]
ХС ЛВП, ммоль/л	1,11 [0,94;1,23]	1,1 [0,94;1,31]	1,3 [1,19;1,44]
ТГ, ммоль/л	1,25 [1,0;1,86]	1,34 [0,93;1,82]	1,65 [0,9;2,25]

Примечание: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспаратаминотрансфераза, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса.

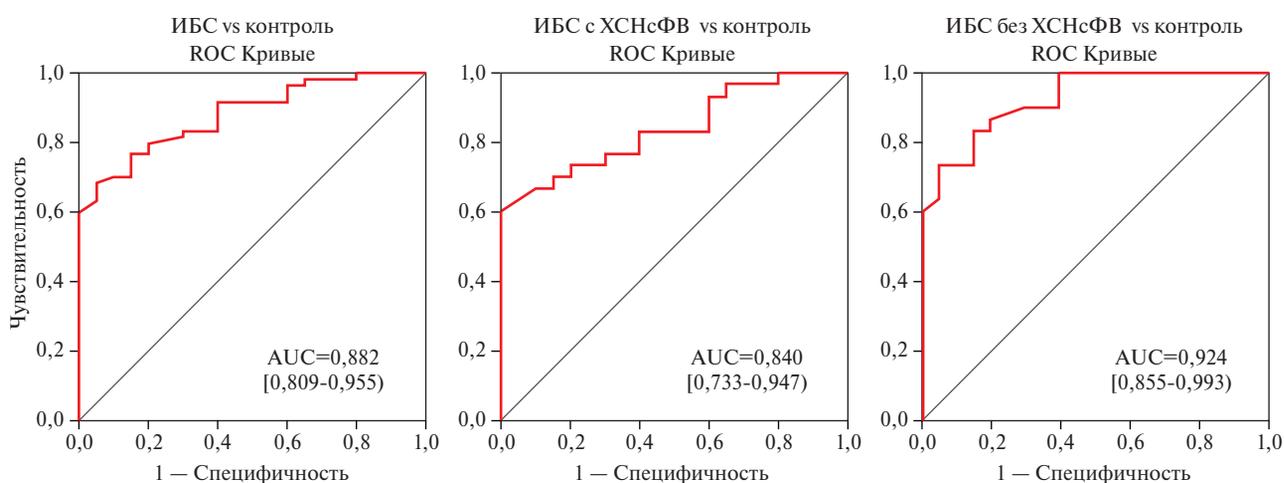


Рис. 2 Результаты ROC-анализа диагностической эффективности галанина в исследуемых группах.

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, AUC — Area under curve (площадь под кривой).

ответственно). Ме значений глюкозы, трансаминаз, ХС ЛНП и ХС липопротеинов высокой плотности, ТГ оказались сопоставимы в изучаемых группах.

Результаты сравнительного анализа сывороточных концентраций нейрорегуляторного пептида галанина, полученные с использованием иммуноферментного метода, приведены на рисунке 1. Видно, что Ме уровней галанина были статистически значимо выше в группе больных ИБС с ХСНнФВ и в группе ИБС без ХСНнФВ относительно контрольной группы лиц без ССЗ. При этом статистически значимых различий в уровнях данного пептида между группами ИБС с ХСНнФВ и без ХСНнФВ выявлено не было. Наиболее высокое значение галанина, зарегистрированное в настоящем исследовании, достигало 338 пг/мл и было выявлено у пациента группы ИБС с ХСНнФВ, тогда как максимально выявленная концентрация маркера в контрольной группе составляла только 74,1

пг/мл. Для анализа потенциальной диагностической эффективности галанина в качестве маркера ИБС нами был проведен ROC-анализ как в общей группе больных ИБС (с ХСНнФВ + без ХСНнФВ), относительно группы контроля, так и отдельный анализ по каждой из представленных групп, относительно лиц без ССЗ (рисунок 2).

Согласно результатам проведенного ROC-анализа во всех исследуемых группах площадь под кривой (AUC, area under curve) была достаточно высокой (>0,8), что позволяет рассматривать сывороточный галанин как фактор, потенциально связанный с патофизиологическими механизмами в развитии ИБС как с наличием, так и отсутствием ХСНнФВ.

По результатам ROC-анализа были рассчитаны пороговые уровни (cut-off) галанина с учетом максимального коэффициента Юдена (Jmax) по каждой исследуемой группе, относительно группы контроля. Пороговый уровень галанина для общей

группы ИБС составил 70,5 пг/мл ( $J_{\max}=0,63$ ), при этом диагностическая чувствительность составляла 68,3% при специфичности 95,0%. По группе ИБС с ХСНнФВ рассчитанный пороговый уровень был незначительно  $>72,1$  пг/мл ( $J_{\max}=0,58$ ), при котором диагностическая чувствительность составляла 63,3%, диагностическая специфичность 95,0%. В группе ИБС без ХСНнФВ пороговый уровень составил 71,5 пг/мл ( $J_{\max}=0,65$ ), при этом диагностическая чувствительность достигала 70,0% и была более высокой чем в группе больных ИБС с ХСНнФВ, при аналогичной диагностической специфичности по контрольной группе (95,0%).

## Обсуждение

В настоящей работе впервые показано, что уровень галанина статистически значимо выше у больных ИБС с ХСНнФВ по сравнению с контрольной группой. При этом статистически значимых различий между группами ИБС с наличием и отсутствием ХСНнФВ получено не было.

Представленные результаты расходятся с ранее опубликованными данными Özkaramanlı Gür D, et al. (2017), где концентрация галанина у больных ХСНнФВ была сопоставимой с таковой в контрольной группе. В этой же работе было показано, что концентрация мозгового натрийуретического пептида, копептина и нейропептида Y была существенно выше у больных ХСНнФВ, чем в контрольной группе [19]. При этом концентрация галанина коррелировала с ИМТ, но не со структурными показателями эхокардиографии [20]. Это может быть объяснено тем, что галанин реализует свои эффекты на уровне периферических сердечных симпатических нервов, поэтому его циркулирующие уровни в плазме могут не отражать степень его локального участия в патогенезе сердечной недостаточности. В сравнительно недавно опубликованном исследовании уровень галанина у пациентов с АГ был статистически значимо выше, чем в контрольной группе. При этом концентрация данного пептида постепенно нарастала по мере увеличения степени АГ. Уровень галанина во всех подгруппах пациентов с ожирением был выше, чем в контрольной группе, достигая максимальных значений у пациентов с АГ 3 ст. и ожирением 3 ст. [21]. У пациентов с метаболическим синдромом уровень галанина был существенно выше по сравнению с пациентами контрольной группы [22]. В исследовании была показана положительная корреляция между концентрацией галанина, уровнем глюкозы натощак,

гликированного гемоглобина и значением индекса НОМА-IR (Homeostasis model assessment of insulin resistance). В работе Fang P, et al. (2016) была выявлена статистически значимая положительная корреляция между уровнем галанина и уровнем ТГ у пациентов с ожирением [23]. По данным литературы, уровень галанина плазмы крови был выше при ожирении и коррелировал с показателями ИМТ, содержанием висцерального жира, значением индекса НОМА-IR, уровнем общего ХС и ТГ [17]. В настоящей работе исследуемые группы были сопоставимы по ИМТ, однако корреляций между уровнем галанина и ИМТ выявлено не было.

Полученные нами результаты позволяют предполагать важную роль галанинергической системы в качестве одного из звеньев в развитии ИБС, потенциально независимого от сопутствующих заболеваний, таких как ХСНнФВ. С учетом последних тенденций в медицинской биохимии перспективным подходом будет комплексная оценка циркулирующих концентраций галанина, с другими пептидными регуляторами и неинвазивными биомаркерами, отражающими ключевые патогенетические процессы, включая ремоделирование миокарда (матриксные металлопротеиназы), клеточный стресс (белки теплового шока и регулирующие их транскрипционные факторы), а также маркеры, ассоциированные с метаболическими нарушениями.

К ограничениям исследования относятся небольшой объем выборки и одноцентровый дизайн; таким образом, для дальнейшей валидации полученных закономерностей целесообразно проведение более масштабных и многоцентровых исследований.

## Заключение

В ходе настоящего исследования был проведен сравнительный анализ сывороточных уровней галанина у больных ИБС в зависимости от наличия ХСНнФВ, а также у лиц без ССЗ. Полученные результаты показали, что уровень галанина значительно выше у больных ИБС независимо от наличия ХСНнФВ по сравнению с лицами без ССЗ, что может служить подтверждением значения галанинергической системы в патофизиологии ИБС.

**Отношения и деятельность.** Исследование выполнено в рамках госзадания "Ассоциация саркопении с метаболическими нарушениями, хроническим воспалением и изменениями психологического статуса у пациентов с ожирением" (2023–2025гг, регистрационный номер 123020600129-8).

## Литература/References

1. Tatemoto K, Rökaeus A, Jörnvall H, et al. Galanin — a novel biologically active peptide from porcine intestine. FEBS Lett. 1983;164(1):124-8. doi:10.1016/0014-5793(83)80033-7.
2. Lang R, Gundlach AL, Holmes FE, et al. Physiology, signaling, and pharmacology of galanin peptides and receptors: three decades of emerging diversity. Pharmacol Rev. 2015;67(1):118-75. doi:10.1124/pr.112.006536.
3. Li RY, Song HD, Shi WJ, et al. Galanin inhibits leptin expression and secretion in rat adipose tissue and 3T3L1 adipocytes. J Mol Endocrinol. 2004;33:1119. doi:10.1677/jme.0.0330011.

4. Waters SM, Krause JE. Distribution of galanin-1, -2 and -3 receptor messenger RNAs in central and peripheral rat tissues. *Neuroscience*. 2000;95(1):265-71. doi:10.1016/s0306-4522(99)00407-8.
5. Webling KE, Runesson J, Bartfai T, et al. Galanin receptors and ligands. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012;3:146. doi:10.3389/fendo.2012.00146.
6. Šípková J, Kramariková I, Hynie S, et al. The galanin and galanin receptor subtypes, its regulatory role in the biological and pathological functions. *Physiol Res*. 2017;66(5):729-40. doi:10.33549/physiolres.933576.
7. Fang P, Sun J, Wang X, et al. Galanin participates in the functional regulation of the diabetic heart. *Life Sci*. 2013;92(11):628-32. doi:10.1016/j.lfs.2013.01.024.
8. Lang R, Gundlach AL, Kofler B. The galanin peptide family: receptor pharmacology, pleiotropic biological actions, and implications in health and disease. *Pharmacol Ther*. 2007;115(2):177-207. doi:10.1016/j.pharmthera.2007.05.009.
9. Boal F, Cinato M, Timotin A, et al. Galanin Regulates Myocardial Mitochondrial ROS Homeostasis and Hypertrophic Remodeling Through GalR2. *Front Pharmacol*. 2022;13:869179. doi:10.3389/fphar.2022.869179.
10. Martinelli I, Timotin A, Moreno-Corchado P, et al. Galanin promotes autophagy and alleviates apoptosis in the hypertrophied heart through FoxO1 pathway. *Redox Biol*. 2021;40:101866. doi:10.1016/j.redox.2021.101866.
11. Abbott SB, Pilowsky PM. Galanin microinjection into rostral ventrolateral medulla of the rat is hypotensive and attenuates sympathetic chemoreflex. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009;296(4):1019-26. doi:10.1152/ajpregu.90885.2008.
12. Studneva IM, Veselova OM, Bahtin AA, et al. The Mechanisms of Cardiac Protection Using a Synthetic Agonist of Galanin Receptors during Chronic Administration of Doxorubicin. *Acta Naturae*. 2020;12(1):89-98. (In Russ.) Студнева И. М., Веселова О. М., Бахтин А. А. и др. Механизмы защиты сердца синтетическим агонистом рецепторов галанина при повреждении хроническим введением доксорубина. *Acta Naturae*. 2020;12(1):89-98. doi:10.32607/actanaturae.10945.
13. Dobrokhotov IV, Veselova OM, Lyubimov RO. Cardioprotective effect of galanin and its analogues on different experimental models of heart damage. *Russian Cardiology Bulletin*. 2021;16(4):11-6. (In Russ.) Доброхотов И. В., Веселова О. М., Любимов Р. О. Кардиопротекторное действие галанина и его аналогов на разных экспериментальных моделях повреждения сердца. *Кардиологический вестник*. 2021;16(4):11-6. doi:10.17116/Cardiobulletin20211604111.
14. Studneva IM, Palkeeva ME, Veselova OM, et al. Protective action of a modified fragment of galanin in rats with doxorubicin-induced heart failure. *Biomed Khim*. 2019;65(1):51-6. (In Russ.) Студнева И. М., Палькеева М. Е., Веселова О. М. и др. Защитное действие модифицированного фрагмента галанина при сердечной недостаточности у крыс, вызванной доксорубицином. *Биомедицинская химия*. 2019;65(1):51-6. doi:10.18097/PBMC20196501051.
15. Yafarova AA, Kiselev AR, Sheptulina AF, et al. Modern ideas about the role of the galaninergic system in the pathogenesis of heart failure and myocardial remodeling. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(5):3546. (In Russ.) Яфарова А. А., Киселев А. Р., Шептулина А. Ф. и др. Современные представления о роли галанинергической системы в патогенезе сердечной недостаточности и ремоделирования миокарда. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(5):3546. doi:10.15829/1728-8800-2023-3546.
16. Zhang Z, Fang P, Yu M, et al. Serum Galanin Concentration is Increased in Subjects with Impaired Glucose Tolerance. *Can J Diabetes*. 2017;41(6):563-6. doi:10.1016/j.cjcd.2017.01.001.
17. Sandoval-Alzate H, Agudelo-Zapata Y, González-Clavijo A, et al. Serum Galanin Levels in Young Healthy Lean and Obese Non-Diabetic Men during an Oral Glucose Tolerance Test. *Sci Rep*. 2016;6:31661. doi:10.1038/srep31661.
18. Savchenko L, Kramar S, Todua N, et al. Galanin Coordinates Macrophage-Associated Fibro-Inflammatory Response and Mitochondrial Integrity in Myocardial Infarction Reperfusion Injury. *Int J Mol Sci*. 2024;25(11):6211. doi:10.3390/ijms25116211.
19. Özkaramanlı Gür D, Sağbaşı M, Akyüz A, et al. Role of sympathetic cotransmitter galanin on autonomic balance in heart failure: an active player or a bystander? *Anatol J Cardiol*. 2017;18(4):281-8. doi:10.14744/AnatolJCardiol.2017.7831.
20. Öztürk Ö, Cebeci D, Şahin U, et al. Circulating levels of ghrelin, galanin, and orexin-A orexigenic neuropeptides in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath*. 2022;26(3):1209-18. doi:10.1007/s11325-021-02514-w.
21. Kravchun PG, Kadykova OI, Herasymchuk US. Galanin levels in hypertensive patients with obesity. *Wiad Lek*. 2022;75(1):79-84. doi:10.36740/WLek202201115.
22. Alotibi MN, Alnoury AM, Alhozali AM. Serum nesfatin-1 and galanin concentrations in the adult with metabolic syndrome. Relationships to insulin resistance and obesity. *Saudi Med J*. 2019;40(1):19-25. doi:10.15537/smj.2019.1.22825.
23. Fang P, Yu M, Gu X, et al. Circulating galanin and galanin like peptide concentrations are correlated with increased triglyceride concentration in obese patients. *Clin Chim Acta*. 2016;461:126-9. doi:10.1016/j.cca.2016.07.019.

## Эффективность групповой когнитивно-поведенческой терапии ожирения в сочетании с диетологической коррекцией у женщин

Елиашевич С. О., Мишарова А. П., Орехова А. В., Медик Я. В., Драпкина О. М.

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

Накапливаются данные о непосредственном влиянии психоэмоциональных и психосоциальных факторов на неумолимый рост распространенности ожирения, в связи с чем необходима концепция междисциплинарного подхода, включающего коррекцию питания, физической активности и психоэмоционального состояния.

**Цель.** Определить эффективность групповой когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) в сочетании с коррекцией системы питания для управления массой тела (МТ) у женщин, страдающих ожирением.

**Материал и методы.** В исследовании приняли участие 20 женщин (средний возраст 46,6±12,3 лет) с индексом МТ ≥30 кг/м<sup>2</sup>, ригидных к диетотерапии. С участницами медицинский психолог и врач-диетолог проводили сессии КПТ. Исходно оценивались МТ, индекс МТ, тип пищевого поведения (ПП) (опросники DEBQ, Стункарда, тест CARDIA), для изучения психоэмоционального статуса использовались: тест идентификации чувств (TAS-20), тест на жизненное истощение, шкала одиночества (UCLA), тесты определения вины и стыда (TOSCA), оценка стресса (тест Ридера, PSM-25). Динамику изучали через 8 нед. от начала КПТ ожирения.

**Результаты.** Через 2 мес. динамика МТ составила -4,33 кг (p<0,001). Отмечено уменьшение выраженности эмоциогенного ПП в среднем на 0,77 (p<0,001) баллов, экстернального ПП на 1,05 (p<0,001) баллов, значимых изменений ограничительного ПП не получено (p=0,43). По данным теста CARDIA через 2 мес. КПТ частота выявления патологической значимости МТ сократилась на 50% (p<0,001); а также эпизодов потери контроля над приемом пищи (исходно у 5 (25%) (p<0,001)), дистресса из-за потери контроля над приемом пищи (исходно у 6 (30%) (p<0,001)). КПТ в сочетании с диетологическим вмешательством показала уменьшение выраженности хрониче-

ского стресса, что соответствовало увеличению суммарного балла с 1,8±0,75 до 2,0±0,60 баллов (p<0,05), уменьшение жизненного истощения с 5,6±3,89 до 4,1±2,66 баллов (p=0,001) и одиночества с 34,9±12,61 до 29,9±7,57 баллов (p=0,007), снижение ощущения вины с 53,0±8,42 до 42,8±11,18 баллов (p<0,001) и стыда с 38,3±10,99 до 31,6±10,07 баллов (p=0,014).

**Заключение.** Психоэмоциональное состояние человека оказывает значимое влияние на ПП и на регуляцию МТ, что подчеркивает необходимость комплексного вмешательства для оказания эффективной помощи людям, страдающим ожирением.

**Ключевые слова:** групповая когнитивно-поведенческая терапия, ожирение, диетология, психология, пищевое поведение, стресс, одиночество, вина, стыд, компенсаторное поведение.

**Отношения и деятельность:** нет.

Поступила 29/07-2024

Рецензия получена 06/08-2024

Принята к публикации 16/10-2024



**Для цитирования:** Елиашевич С. О., Мишарова А. П., Орехова А. В., Медик Я. В., Драпкина О. М. Эффективность групповой когнитивно-поведенческой терапии ожирения в сочетании с диетологической коррекцией у женщин. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(10):4127. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4127. EDN IOZXPV

### Efficiency of cognitive-behavioral group therapy for obesity in combination with dietary modifications in women

Eliashevich S. O., Misharova A. P., Orekhova A. V., Medik Ya. V., Drapkina O. M.

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

Data are accumulating on the direct influence of psychoemotional and psychosocial factors on the inexorable growth of obesity prevalence, and therefore the concept of an interdisciplinary approach is needed, including dietary, physical activity and mental state modifications.

**Aim.** To determine the effectiveness of cognitive-behavioral group therapy (CBGT) in combination with nutritional modifications for body mass (BM) management in women with obesity.

**Material and methods.** The study involved 20 women (mean age 46,6±12,3 years) with a BMI ≥30 kg/m<sup>2</sup>, rigid to diet therapy. A medical psychologist and a nutritionist conducted CBGT sessions with the participants. Initially, BM, BM index, and eating behavior were assessed (DEBQ, Stunkard, CARDIA questionnaires). In addition, the following were used to study the mental status: Toronto Alexithymia Scale (TAS-20), vital exhaustion test, University of California, Los Angeles

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: gggalinamish@mail.ru

[Елиашевич С. О. — к.м.н., врач-диетолог, руководитель лаборатории изучения и коррекции пищевого поведения, ORCID: 0000-0003-0143-0849, Мишарова А. П.\* — врач-эндокринолог, м.н.с. лаборатории изучения и коррекции пищевого поведения, ORCID: 0000-0001-5816-3476, Орехова А. В. — к.м.н., н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0001-5887-2563, Медик Я. В. — клинический психолог лаборатории изучения и коррекции пищевого поведения, ORCID: 0000-0002-1185-0399, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

(UCLA) Loneliness Scale, Test of Self-Conscious Affect (TOSCA), Reeder Stress Inventory, and Psychological Stress Measure (PSM-25). The changes were studied 8 weeks after the start CBGT.

**Results.** After 2 months, the BMI dynamics was  $-4,33$  kg ( $p<0,001$ ). A decrease in the severity of emotional eating behavior by an average of  $0,77$  ( $p<0,001$ ), external eating behavior by  $1,05$  ( $p<0,001$ ) points was noted, no significant changes in restrained eating behavior were obtained ( $p=0,43$ ). According to the CARDIA test, after 2 months of CBGT, the detection rate of pathological significance of BM decreased by  $50\%$  ( $p<0,001$ ); as well as episodes of loss of control over food intake (initially in  $5$  ( $25\%$ ) ( $p<0,001$ )), distress due to loss of control over food intake (initially in  $6$  ( $30\%$ ) ( $p<0,001$ )). CBGT in combination with dietary intervention showed a decrease in the severity of chronic stress, which corresponded to an increase in the total score from  $1,8\pm0,75$  to  $2,0\pm0,60$  ( $p<0,05$ ), a decrease in vital exhaustion from  $5,6\pm3,89$  to  $4,1\pm2,66$  ( $p=0,001$ ) and loneliness from  $34,9\pm12,61$  to  $29,9\pm7,57$  ( $p=0,007$ ), a decrease in guilt-proneness from  $53,0\pm8,42$  to  $42,8\pm11,18$  ( $p<0,001$ ) and shame-proneness from  $38,3\pm10,99$  to  $31,6\pm10,07$  points ( $p=0,014$ ).

**Conclusion.** The mental state of a person has a significant impact on eating behavior and on the regulation of BM, which emphasizes the need for complex interventions to provide effective assistance to people with obesity.

**Keywords:** cognitive-behavioral group therapy, obesity, dietetics, psychology, eating behavior, stress, loneliness, guilt, shame, compensatory behavior.

**Relationships and Activities:** none.

Eliashevich S. O. ORCID: 0000-0003-0143-0849, Misharova A. P.\* ORCID: 0000-0001-5816-3476, Orekhova A. V. ORCID: 0000-0001-5887-2563, Medik Ya. V. ORCID: 0000-0002-1185-0399, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

\*Corresponding author: gggalinamish@mail.ru

**Received:** 29/07-2024

**Revision Received:** 06/08-2024

**Accepted:** 16/10-2024

**For citation:** Eliashevich S. O., Misharova A. P., Orekhova A. V., Medik Ya. V., Drapkina O. M. Efficiency of cognitive-behavioral group therapy for obesity in combination with dietary modifications in women. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(10):4127. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4127. EDN IOZXPV

ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, КПТ — когнитивно-поведенческая терапия, МТ — масса тела, ПП — пищевое поведение, CARDIA — The Coronary Artery Risk Development In Young Adults (опросник по исследованию оценки риска развития ишемической болезни сердца у людей молодого возраста).

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- В настоящее время групповая когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) является доказанным методом психологической помощи пациентам, страдающим ожирением.
- В рамках проведения КПТ освещаются вопросы идентификации чувств человека — одиночество, вина, стыд, стресс, и способов прожить их без вовлечения пищевого компонента.

#### Что добавляют результаты исследования?

- Показано, что сочетание групповой КПТ с диетологической коррекцией рациона позволяет достичь эффективного снижения массы тела параллельно с формированием осознанного пищевого поведения без существенных ограничений, что способствует получению навыков саморегуляции эмоционального состояния в кругу единомышленников.

### Key messages

#### What is already known about the subject?

- Currently, cognitive-behavioral group therapy (CBGT) is a proven method of psychological assistance to patients with obesity.
- As part of the CBGT, issues of identifying a person's feelings are covered — loneliness, guilt, shame, stress, and ways to live them without affecting dietary patterns.

#### What might this study add?

- It has been shown that the combination of group CBGT with dietary modification allows effective weight loss in parallel with the formation of conscious eating behavior without significant restrictions, which contributes to the acquisition of skills for mental self-regulation.

## Введение

В настоящее время проблема ожирения достигла своего апогея и требует комплексных решений со стороны здравоохранения и государственного аппарата. государственных структур. Известно, что распространенность избыточной массы тела (МТ) и ожирения стремительно увеличивается [1, 2]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), каждый год 4 млн человек умирают по причинам, связанным с ожирением<sup>1</sup>.

По данным Росстата<sup>2</sup> в 2023г зарегистрировано увеличение распространенности избыточной МТ и ожирения: среди женщин >19 лет 37,1% имеют избыточную МТ, 14,7% ожирение 1 ст., 4,6% ожире-

<sup>1</sup> WHO European Regional Obesity Report 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://www.who.int/europe/publications/item/9789289057738> (2.05.2022).

<sup>2</sup> Федеральная служба государственной статистики [https://rosstat.gov.ru/free\\_doc/new\\_site/food23/index.html](https://rosstat.gov.ru/free_doc/new_site/food23/index.html) (31.05.2024).

ние 2 и 1,5% 3 ст.; среди мужчин >19 лет 52,4% с избыточной МТ, 13,1% с ожирением 1 ст., 2,3% и 0,6% с ожирением 2 и 3 ст., соответственно. В 2019г индекс МТ (ИМТ), превышающий оптимальный, стал причиной ~5 млн смертей от таких хронических неинфекционных болезней, как сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2 типа, рак, неврологические расстройства, хронические респираторные заболевания и расстройства пищеварения [3]. Кроме того, затраты, направленные на устранение последствий ожирения, ложатся тяжелым бременем, как на самих пациентов, так и на различные системы управления в целом. Подсчитано, что ожирение напрямую ассоциировано с увеличением инвалидизации населения до 50-70%, существенным сокращением продолжительности и качества жизни, а также значительным увеличением расходов, связанных со здоровьем. Накапливаются данные о значимом и непосредственном влиянии психоэмоциональных (хронический стресс, тревога и депрессия) и психосоциальных факторов (одиночество, социальная изоляция), в т.ч. нарушений пищевого поведения<sup>3</sup> (ПП), режимов работы и отдыха, на дисрегуляцию в сторону увеличения МТ [4].

В связи с этим все чаще ученые приходят к выводу о том, что эффективное лечение ожирения возможно только при реализации многофакторного подхода. Так, в алгоритмах оказания помощи людям, страдающим ожирением, от 2022г отмечена необходимость вовлечения мультидисциплинарной команды, в которую могут быть включены врач-диетолог и психолог для обучения пациентов не только принципам питания, но и управления стрессом, коррекции образа жизни, в т.ч. внедрению регулярной физической активности [5]. Эффективность командного подхода при лечении ожирения как хронического, рецидивирующего заболевания не вызывает сомнений [6].

Ярким тому примером является работа, опубликованная в 2021г, в которой для лечения ожирения в группе вмешательства была создана команда из 4 специалистов: врач общей практики, диетолог, эндокринолог, психолог. В группе контроля применялась традиционная модель лечения врачом общей практики, включающая беседы по формированию принципов здорового образа жизни, при необходимости дополнительно назначалась медикаментозная терапия и хирургическое лечение.

По результатам через 6 мес. наблюдения в основной группе (n=67) по сравнению с группой контроля (n=60) отмечено статистически значимое снижение МТ (p=0,001), улучшение метаболических показателей (снижение уровней показателей липид-

ного профиля (p<0,01), лептина, фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), увеличение уровня адипонектина (p<0,001)) и, что не менее важно, положительная динамика психоэмоционального состояния пациентов (p<0,001) — снижение суммарных баллов по шкале тревоги Занга (Self-Rating Anxiety Scale) и депрессии (Self-Rating Depression Scale), а также увеличение показателей по шкале самоэффективности личности (General Self-Efficacy Scale) [7]. Таким образом, успешная терапия ожирения, минимизация риска развития неблагоприятных побочных эффектов после медикаментозного или хирургического лечения и поддержание полученных результатов достигаются только в работе мультидисциплинарной команды.

В рамках другого исследования показано, что отдельно пройденная программа психокоррекции эмоционально-поведенческих характеристик позволяет достичь эффективных результатов в снижении массы тела (-17,6 кг в сравнении с -3,2 кг в контрольной группе), и уменьшении степени тревожности и раздражительности<sup>4</sup>.

Современные клинические рекомендации освещают необходимость развития мультидисциплинарного подхода лечения ожирения, в связи с необходимостью разнонаправленных вмешательств, включающих изменение поведения и формирования иного образа жизни (питание, физическая активность, сон), а также фармакологическое лечение, бариатрическая хирургия и малоинвазивная эндоскопия [8]. Поведение — это сложная система реакций человека на определенные воздействия из внешней среды. Ряд поведенческих ответов являются условно-рефлекторными. В связи с этим коррекция медико-биологических позиций представляет собой трудную задачу<sup>5</sup>.

Цель настоящего исследования — определить эффективность групповой когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) в сочетании с коррекцией системы питания для управления МТ у женщин, страдающих ожирением.

## Материал и методы

Протокол исследования соответствует принципам Хельсинкской декларации, выполнен в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики<sup>6</sup>.

<sup>3</sup> Гурова О. Ю. Метаболические и психические особенности пациентов с ожирением: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. Актуальность (endocrincentr.ru) (17.11.2010).

<sup>4</sup> Каирова М. Т., Петанова Е. П. Динамика эмоционально-поведенческих характеристик, ассоциированный с лишним весом у женщин, как условие изменений их пищевого поведения и коррекции веса. Современные проблемы науки и образования. 2014;5. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=14711> (29.08.2024).

<sup>5</sup> Кубекова А. С., Бисалиев Р. В. Когнитивно-поведенческая терапия при расстройствах пищевого поведения. Медицинская психология в России: сетевой науч. журн. 2022;14(2). URL: <http://mprj.ru> (23.07.2024).

<sup>6</sup> ГОСТ Р ИСО 14155-2014 Клинические исследования. Надлежащая клиническая практика ISO 14155:2011 Clinical investigation of medical devices for human subjects — Good clinical practice (IDT).

## Валидированные опросники и шкалы с описанием применения

Название	Цель и изучаемые параметры
Голландский опросник DEBQ (Dutch Eating Behavior Questionnaire) [9]	Оценка ПП (эмоциогенного, экстернального и ограничительного)
Опросник Стункарда TFEQ (Three Factor Eating Questionnaire) [10]	Оценка ПП с помощью определения когнитивных и поведенческих аспектов (эмоциогенного, экстернального и ограничительного)
Тест TOSCA (Test of Self-Conscious Affect) [11]	Определение тревоги и депрессии, вины и стыда
Торонтская алекситимическая шкала — TAS-20 (Toronto Alexithymia Scale) [12]	Для оценки алекситимии — психологической характеристики личности, заключающейся в снижении/отсутствии способности к распознаванию и выражению эмоций
Шкала одиночества UCLA (University of California, Los Angeles loneliness scale) [13]	Оценка психосоциального статуса
Тест на жизненное истощение — краткая версия The Maastricht Questionnaire опросника [14]	Оценка ощущения чрезмерной усталости, подавленности
Шкала психологического стресса Ридера [15]	Оценка уровня стресса
Тест PSM-25 (Psychological Stress Measure) [16]	Изучение феноменологической структуры переживаний стресса, измерения стрессовых ощущений в соматических, поведенческих и эмоциональных показателях
Опросник CARDIA (The Coronary Artery Risk Development In Young Adults) [17]	Оценка влияния ожирения на показатели ментального и физического здоровья включает параметры: Значимость МТ Нездоровые пути управления МТ Соблюдение диет (время) Нарушение ПП Эпизоды переедания Дистресс из-за переедания Потеря контроля над приемом пищи Дистресс из-за потери контроля

Примечание: МТ — масса тела, ПП — пищевое поведение.

В исследование включено 20 женщин, страдающих ожирением и находившихся на динамическом амбулаторном наблюдении у врача-диетолога на базе ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России с января 2023г по март 2024г. Критерием включения являлось наличие фазы плато, т.е. стабильной МТ на протяжении последних 2-х мес. В исследование не включали лиц с высоким кардиометаболическим риском по шкале CMDS (Cardiometabolic Disease Staging), с эпизодами компульсивного переедания, с нервной булимией и другими психическими заболеваниями, с сахарным диабетом 2 типа, в период беременности и лактации. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Врач-диетолог и психолог с помощью проведения первичного индивидуального интервьюирования и мотивационного консультирования сформировали однородную группу пациенток, с которыми последовательно проведены 2 курса групповой КПП (по 10 пациентов в каждом). Для изучения динамики психоэмоционального состояния использовались валидированные шкалы и опросники в начале и по завершении исследования (таблица 1). Исходно и после вмешательства оценивали МТ и жировую МТ с помощью биоимпедансного анализатора (ABC01 "Медасс").

Со сформированной группой участниц (не >10 человек) 2 эксперта (психолог и врач-диетолог) проводят сессии КПП ожирения, продолжительность каждой составляет 2,5 ч, с периодичностью 1 раз/нед. в течение 2-х мес. В рамках КПП последовательно проводятся 8 обучающих модулей:

1. Знакомство. Мотивация. Физиология снижения МТ.
2. Выбор пищевых продуктов. Шкала насыщения. Физическая активность.
3. Тревога и депрессия. Стресс.
4. Устранение препятствий на пути снижения МТ. Повышение уверенности в себе.
5. Проблема неудовлетворенности снижением МТ или негативного образа тела.
6. Личностные границы, межличностные и внутрилличностные конфликты.
7. Планирование способов по закреплению результата.
8. Разработка стратегий для продолжения самостоятельной работы.

В рамках настоящей работы основные цели КПП включали снижение психологического и эмоционального напряжения, формирование позитивного отношения к себе, образ стройного тела с помощью получения навыка осознанности своих чувств при возникновении различных негативных триггеров (стресс, агрессия).

Статистический анализ проведен в GraphPad Prizm 8. Параметрические переменные представлены в виде средних значений (M) и стандартных отклонений (SD), среднее значений различий с указанием 95% доверительного интервала (ДИ), непараметрические в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25-Q75). Качественные показатели описаны относительными частотами в %. Оценка различий между двумя независимыми выборками для параметрических переменных проведена с использованием T-критерия Стьюдента, для непарамет-

Таблица 2

## Антропометрические данные пациенток исходно и после вмешательства

Показатель	Исходно (M±SD)	После воздействия (M±SD)	p	Разность средних значений (95% ДИ)
МТ, кг	97,69±14,22	93,36±13,95	<0,001	-4,33 (-5,02 — -3,64)
Возраст, лет	46,62±12,32			
Рост, см	166,81±6,29			
Жировая МТ, кг	35,2±6,3	33,1±5,2	<0,01	-2,1 (-4,75 — -3,13)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	35,1±4,32	33,5±4,3	<0,001	-1,56 (-1,8 — -1,32)

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, МТ — масса тела.

Таблица 3

## Частота выявления признаков нарушения ПП согласно опроснику CARDIA исходно и через 2 мес. (p&lt;0,01)

Признаки	До вмешательства, n (%)	После вмешательства, n (%)
Эпизоды переедания	9 (45)	6 (30)
Потеря контроля	5 (25)	0 (0)
Дистресс из-за потери контроля	6 (30)	0 (0)
Дистресс из-за переедания	8 (40)	5 (25)

Примечание: ПП — пищевое поведение, CARDIA — The Coronary Artery Risk Development In Young Adults.

рических параметров применялся критерий Вилкоксона. Уровень статистической значимости принимался равным <0,05.

## Результаты

В исследование включены женщины, средний возраст которых составил 46,62±12,32 лет, среднее значение ИМТ 35,1±4,32 кг/м<sup>2</sup> (таблица 2). 12 (60%) участниц замужем, не замужем — 4 (20%), в гражданском браке — 1 (5%) и 2 (10%) вдовы. Большинство включенных в исследование пациенток с высшим образованием — 19 (95%), на момент исследования продолжали работать 17 (85%) женщин. При этом среди респонденток исходный балл по шкале одиночества UCLA (University of California, Los Angeles loneliness scale) 34,9±12,61 соответствует средней степени выраженности, что предполагает наличие определенных искаженных когнитивных установок, возможно, комплексов в отношении внешнего вида, трудности принятия себя, ограничивающие социальные коммуникации и отрицательно сказывающиеся на ментальном здоровье человека в целом. Также у 60% пациенток установлен средний уровень стресса согласно результатам теста Ридера. Анализ исходного типа ПП по голландскому опроснику пищевого поведения DEBQ (Dutch Eating Behavior Questionnaire) показал сочетание трех вариантов у подавляющего большинства: 85% — эмоциогенное, 80% — экстернальное и 80% — ограничительное ПП.

Через 8 нед. наблюдения после проведения групповой КПТ ожирения в сочетании с диетологическим вмешательством выявлено статистически значимое снижение МТ в среднем на 4,33 кг от исходной (95%

ДИ: -5,021 до -3,646, p<0,001) и ИМТ на 1,56 кг/м<sup>2</sup> от исходного (95% ДИ: -1,800 до -1,319, p<0,001).

Наряду с положительной динамикой по МТ зафиксировано статистически значимое снижение выраженности нарушений ПП и ряда психоэмоциональных факторов, напрямую влияющих на ментальное здоровье. Анализ результатов опросника по исследованию оценки риска развития ишемической болезни сердца у людей молодого возраста CARDIA (The Coronary Artery Risk Development In Young Adults) показал, что 6 (30%) участниц имели признаки нарушений ПП, у 9 (45%) наблюдались эпизоды переедания, дистресс по поводу переедания у 8 (40%) женщин, а также потеря контроля над приемом пищи у 5 (25%). Важно, что по завершении сессий КПТ ожирения сократилось число участниц, испытывающих эпизоды переедания и связанный с этим дистресс, женщины реже отмечали эпизоды потери контроля над приемом пищи (p<0,01) (таблица 3).

Кроме того, согласно результатам опросника DEBQ, уменьшилась выраженность эмоциогенного (p<0,001) и экстернального типов ПП (p<0,001), в то время как значимых изменений ограничительного типа получено не было (p=0,43) (таблица 4). Анализ 3-факторного опросника питания Стункарда (TFEQ — Three Factor Eating Questionnaire) показал статистически значимое снижение среднего значения суммарного балла после вмешательств по фактору 2 (эпизоды потери контроля над ПП) и фактору 3 (сила чувства голода и тяги к еде) на 3,381 (p<0,001) и на 2,810 (p<0,001) баллов, соответственно; по фактору 1 (ограничительное ПП) без достоверной динамики (p=0,608).

Таблица 4

Изменение распределения типов нарушений ПП по данным голландского опросника DEBQ (Dutch Eating Behavior Questionnaire) исходно и через 2 мес. КПТ

Тип ПП	Исходно (M±SD)	После воздействия (M±SD)	p
Эмоциогенный	2,9±1,03	2,2±0,91	<0,001
Экстернальный	3,3±0,79	2,2±0,87	<0,001
Ограничительный	2,9±0,55	2,8±0,92	0,43

Примечание: КПТ — когнитивно-поведенческая терапия, ПП — пищевое поведение, DEBQ — Dutch Eating Behavior Questionnaire.

Последующее изучение динамики психоэмоционального статуса показало, что через 8 нед. вмешательства установлено статистически значимое снижение показателя одиночества с  $34,9 \pm 12,61$  до  $29,9 \pm 7,57$  баллов ( $p=0,007$ ), снижение эмоционального напряжения, характеризующегося увеличением суммарного балла с  $1,8 \pm 0,75$  до  $2,0 \pm 0,60$  баллов ( $p=0,011$ ), уменьшение выраженности стресса, что сопровождалось увеличением суммарного балла с  $1,8 \pm 0,75$  до  $2,0 \pm 0,60$  баллов ( $p=0,001$ ).

Особенно важно, что в настоящем исследовании после проведения КПТ участницы стали меньше испытывать чувство вины (суммарный балл до КПТ составил  $53,0 \pm 8,42$ , после —  $42,8 \pm 11,18$  ( $p<0,001$ ) и стыда (суммарный балл до КПТ составил  $38,3 \pm 10,99$ , после —  $31,6 \pm 10,07$  ( $p<0,014$ ) согласно результатам теста самоопределения аффекта TOSCA (Test of Self-Conscious Affect).

При изучении ответов по тесту на жизненное истощение через 8 нед. наблюдения у пациенток выявлено статистически значимое снижение суммарного балла, отражающего уровень подавленности, чрезмерной усталости, с  $5,6 \pm 3,89$  до  $4,1 \pm 2,66$  баллов ( $p=0,001$ ). В то же время при анализе полученных результатов по торонтской алекситимической шкале TAS-20 (Toronto Alexithymia Scale), используемой для оценки способности личности распознавать и выражать свои эмоции, статистически значимых изменений выявлено не было.

## Обсуждение

Ряд ранее проведенных работ продемонстрировали эффективность применения КПТ для снижения МТ и удержания результата на протяжении длительного времени [9, 10]. Так, в рандомизированном контролируемом исследовании изучали эффективность групповой КПТ у 67 пациентов с тяжелой степенью ожирения. Завершили лечение 76,2% пациента, достигнув снижения МТ от исходной в среднем на 11,5% через 6 мес. и на 9,9% через 18 мес. [11].

Известно, что эмоциональный тип ПП наиболее часто встречается у людей с избыточной МТ и ожирением, чему способствуют различные когнитивные искажения [12]. В связи с этим, комплексный подход, сочетающий диетологическую коррекцию и КПТ ожирения, эффективен в управлении МТ за счет формирования рационального отноше-

ния к питанию и обучения альтернативным способам поведения без использования еды при воздействии стрессовых триггеров.

По результатам настоящего исследования на фоне статистически значимого снижения МТ установлено уменьшение эмоциональной и экстернальной выраженности ПП. Особенно важно, что полученная динамика достигнута без увеличения ограничительного компонента, и является позитивным аспектом на пути к формированию здоровых пищевых стереотипов. Таким образом, КПТ доказывает свою универсальность как для достижения эффективного снижения МТ, так и для формирования навыков адекватного ПП.

В противовес этому необходимо упомянуть о небольших опубликованных исследованиях, результаты которых не продемонстрировали достоверных положительных изменений после КПТ ожирения на эмоциональный, экстернальный или ограничительный типы ПП [13].

Результаты настоящего исследования согласуются с ранее опубликованным исследованием Eik-Nes TT, et al. [14], в котором установили значимый вклад КПТ при лечении ожирения не только за счет снижения МТ, но и уменьшения объективных эпизодов переедания по сравнению с исходным уровнем ( $p=0,02$ ), а также улучшения показателей социальной активности ( $p<0,05$ ) [15].

Показано, что неудовлетворенность собственным телом и, как следствие, снижение самооценки, положительно коррелирует с увеличением МТ [16]. Известно, что самооценка и ощущение уверенности в себе напрямую зависят от чувства вины и стыда [17]. После проведения КПТ среди женщин, страдающих ожирением, нами установлено уменьшение чувства вины и стыда, эмоционального напряжения, выраженности стресса, а также ощущения одиночества и, как следствие, снижение показателей жизненного истощения.

Вместе с тем, в литературе отмечают наличие меньшей эмоциональной осознанности и трудности с эмоциональной регуляцией у пациентов с различными типами расстройств и нарушений ПП [18]. Аналогично нашим данным, в ранее опубликованном исследовании у 10 женщин с ИМТ  $>30$  кг/м<sup>2</sup> 12 сеансов КПТ не привели к значимым улучшениям согласно опроснику TAS-20: идентификация чувств

( $p=0,403$ ), описание чувств ( $p=0,103$ ), экстернальное мышление ( $p=0,189$ ) [13]. Вероятно, для формирования навыка идентификации эмоций и принятия осознанных решений 8 нед. недостаточно.

Тем не менее, на основании полученных нами результатов становится очевидным, что у женщин КПТ в сочетании с диетологической коррекцией рациона способствуют эффективному снижению МТ и позволяют охватить психоэмоциональные, когнитивные и поведенческие факторы на пути к многофакторному управлению ожирением, но нуждаются в дальнейшем изучении.

**Ограничения исследования.** Ввиду особенности проведения групповой психотерапии с небольшим количеством участников (от 8 до 12 человек) в рамках настоящего исследования выполнен анализ малой выборки пациентов. К тому же, дизайн исследования "до-после" при отсутствии контрольной группы имеет очень низкий уровень доказательности, что, несомненно, является ограничением. Кроме того, динамика показателей изучалась сразу после окончания 8 сессий КПТ ожирения, и в настоящее время данные о поддержании достигнутых результатов в долгосрочной перспективе отсутствуют.

## Литература/References

- Samorodskaya IV, Larina VN, Boytsov SA. Contribution of four groups of noncommunicable diseases to mortality in the Russian Federation in 2015. The Russian Journal of Preventive Medicine. 2018;21:32-8. (In Russ.) Самородская И. В., Ларина В. Н., Бойцов С. А. Вклад четырех групп неинфекционных заболеваний в смертность населения регионов Российской Федерации в 2015г. Профилактическая медицина. 2018;21:32-8. doi:10.17116/profmed201821132-38.
- Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. Prevalence of risk factors for noncommunicable diseases in the Russian population in 2012-2013. Results of the ESSE-RF study. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(6):4-11. (In Russ.) Муромцева Г. А., Концевая А. В., Константинов В. В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4-11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
- Drapkina OM, Samorodskaya IV, Starinskaya MA, et al. Obesity: assessment and management of patients. Collective monograph. M.: FGBU "NMIC TPM" Minzdrava Rossii; OOO "Siliceya-Poligraf", 2021. p.174. (In Russ.) Драпкина О. М., Самородская И. В., Старинская М. А. и др. Ожирение: оценка и тактика ведения пациентов. Коллективная монография. М.: ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России; ООО "Силицея-Полиграф", 2021. p.174. ISBN: 978-5-9907556-0-4.
- Kvitkova LV, Smakotina SA, Sotnikova YuM, et al. From the individual characteristics of eating behavior and chronotype to the formation of abdominal obesity. Endocrinology: News, Opinions, Training. 2019;3(28):22-9. (In Russ.) Квиткова Л. В., Смакотина С. А., Сотникова Ю. М. и др. От индивидуальных особенностей пищевого поведения и хронотипа к формированию абдоминального ожирения. Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. 2019;3(28):22-9. doi:10.24411/2304-9529-2019-13002.
- Bray GA, Kim KK, Wilding JPH; World Obesity Federation. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. Obes Rev. 2017;18:715-23. doi:10.1111/obr.12551.
- Taberna M, Gil Moncayo F, Jane-Salas E, et al. The Multidisciplinary Team (MDT) approach and quality of care. Front Oncol. 2020;10:85. doi:10.3389/fonc.2020.00085.
- Yu B, Chen Y, Qin H, et al. Using multi-disciplinary teams to treat obese patients helps improve clinical efficacy: the general practitioner's perspective. Am J Transl Res. 2021;13:2571-80.
- Dedov II, Shestakova MV, Melnichenko GA, et al. Interdisciplinary Clinical Practice Guidelines "Management of obesity and its comorbidities". Obesity and metabolism. 2021;18(1):5-99. (In Russ.) Дедов И. И., Шестакова М. В., Мельниченко Г. А. и др. Междисциплинарные клинические рекомендации "Лечение ожирения и коморбидных заболеваний". Ожирение и метаболизм. 2021;18(1):5-99. doi:10.14341/omet12714.
- Dalle Grave R, Calugi S, Gavasso I, et al. A randomized trial of energy-restricted high-protein versus high-carbohydrate, low-fat diet in morbid obesity. Obesity (Silver Spring). 2013;21:1774-81. doi:10.1002/oby.20320.
- Calugi S, Ruocco A, El Ghoch M, et al. Residential cognitive-behavioral weight-loss intervention for obesity with and without binge-eating disorder: a prospective case-control study with five-year follow-up. Int J Eat Disord. 2016;49:723-30. doi:10.1002/eat.22549.
- Dalle Grave R, Calugi S, Bosco G, et al. Personalized group cognitive behavioural therapy for obesity: a longitudinal study in a real-world clinical setting. Eat Weight Disord. 2020;25:337-46. doi:10.1007/s40519-018-0593-z.
- Betancourt-Núñez A, Torres-Castillo N, Martínez-López E, et al. Emotional Eating and Dietary Patterns: Reflecting Food Choices in People with and without Abdominal Obesity. Nutrients. 2022;14:1371. doi:10.3390/nu14071371.

## Заключение

Результаты настоящего исследования подтверждают необходимость комплексного подхода в лечении ожирения, т.к. исходно у пациентов высока вероятность наличия скрытых нарушений ПП, связанных с ментальным здоровьем. Для эффективного снижения МТ и коррекции нарушений ПП при генерализованной форме ожирения у женщин необходима совместная диетологическая и психотерапевтическая работа. На сегодняшний день КПТ, являясь наиболее доказанным способом психологической помощи, по результатам представленного исследования показала эффективность в решении проблем, ассоциированных с самооценкой, пищевыми привычками и ПП в целом. Именно поэтому междисциплинарный подход обеспечивает выявление и устранение психологических триггеров, автоматических мыслей и суждений, а также способствует лучшей эффективности диетологической терапии.

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

13. Torres S, Sales CMD, Guerra MP, et al. Emotion-Focused Cognitive Behavioral Therapy in Comorbid Obesity With Binge Eating Disorder: A Pilot Study of Feasibility and Long-Term Outcomes. *Front. Psychol.* 2020;11:343. doi:10.3389/fpsyg.2020.00343.
14. Eik-Nes TT, Vrabel K, Raman J, et al. A Group Intervention for Individuals With Obesity and Comorbid Binge Eating Disorder: Results From a Feasibility Study. *Front Endocrinol.* 2021;12:738856. doi:10.3389/fendo.2021.738856.
15. Khafizova AA, Negasheva MA. The influence of somatic features on appearance self-esteem and body dissatisfaction in young adult men and women. *Moscow University Anthropology Bulletin (Vestnik Moskovskogo Universiteta. Seria XXIII. Antropologia).* 2019;3:25-41. (In Russ.) Хафизова А.А., Негашева М.А. Влияние особенностей телосложения юношей и девушек на самооценку внешности и неудовлетворённость своим телом. *Вестник Московского университета. Серия XXIII. Антропология.* 2019;3:25-41. doi:10.32521/2074-8132.2019.3.025-041.
16. Berkovskaya MA, Tarasenko AA, Fadeyev VV, et al. Alexithymia and its relation with eating disorders and obesity. *Problems of Endocrinology.* 2020;66(2):42-8. (In Russ.) Берковская М.А., Тарасенко А.А., Фадеев В.В. и др. Алекситимия и ее связь с расстройствами пищевого поведения и ожирением. *Проблемы эндокринологии.* 2020;66(2):42-8. doi:10.14341/probl12416.
17. Barylnik YuB, Filippova NV, Antonova AA, et al. Diagnosis and treatment of eating disorders: multidisciplinary approach. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhatriya.* 2018;28(1):50-7. (In Russ.) Барыльник Ю.Б., Филиппова Н.В., Антонова А.А. и др. Диагностика и терапия расстройств пищевого поведения: мультидисциплинарный подход. *Социальная и клиническая психиатрия.* 2018;28(1):50-7.
18. Eliashevich SO, Nunes Araukho DD, Drapkina OM. Eating behavior: disorders and how to assess them. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2023;22(8):3663. (In Russ.) Елиашевич С.О., Нуньес Араухо Д.Д., Драпкина О.М. Пищевое поведение: нарушения и способы их оценки. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2023;22(8):3663. doi:10.15829/1728-8800-2023-3663.

## Редукция массы тела и динамика рациона у пациентов с ожирением на фоне низкочастотной чрескожной стимуляции блуждающего нерва: результаты рандомизированного исследования с плацебо контролем

Рогожкина Е. А.<sup>1</sup>, Карамнова Н. С.<sup>1</sup>, Швабская О. Б.<sup>1</sup>, Джиоева О. Н.<sup>1,2</sup>, Драпкина О. М.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО "Российский университет медицины" Минздрава России. Москва, Россия

**Цель.** Оценить динамику индекса массы тела (ИМТ) и фактическое питание пациентов с ожирением 1 ст. на фоне низкочастотной чрескожной стимуляции блуждающего нерва (СБН).

**Материал и методы.** В рандомизированное исследование с плацебо контролем включено 88 пациентов с ожирением 1 ст., не имеющих хронических неинфекционных заболеваний. Методом рандомизации с помощью генератора случайных цифр исследуемые были разделены на 2 сопоставимые группы. Пациентам проводили комплексный анализ питания методом суточного воспроизведения рациона и оценку ИМТ на 1 визите исходно и через 6 мес. на контрольном визите на фоне стимуляции. 6 пациентов выбыли в ходе исследования, 82 исследуемых были проанализированы в динамике.

**Результаты.** В группе СБН выявлено достоверное снижение ИМТ в динамике через 6 мес. — 33,1 vs 31,6 кг/м<sup>2</sup> (p<0,001) в сравнении с плацебо — 31,5 vs 31,8 кг/м<sup>2</sup> (p<0,819). При анализе фактического питания лиц через 6 мес. отмечается снижение среднесуточной ценности рациона в группе СБН — 2536,0 vs 1854,0 г/сут. в динамике (p<0,001). Показатели медианы общего жира, холестерина и углеводов статистически значимо уменьшились в группе СБН — 100,8 vs 85,9 г/сут. в динамике (p=0,009); 322,4 vs 195,5 мг/сут. (p=0,005); 274,4 vs 213,5 мг/сут. в динамике (p=0,001), соответственно, по сравнению с плацебо — 116,2 vs 91,2 г/сут. в динамике, (p=0,791); 357,0 vs 249,5 мг/сут. в динамике (p=0,110); 250,8 vs 196,3 мг/сут. (p=0,129), соответственно.

**Заключение.** Впервые на фоне чрескожной СБН выявлено снижение ИМТ, суточной калорийности рациона и потребления количе-

ства общего жира, пищевого холестерина и общих углеводов в динамике у лиц с ожирением 1 ст.

**Ключевые слова:** ожирение, чрескожная стимуляция блуждающего нерва, нутриентный профиль, макронутриенты, фактическое питание.

**Отношения и деятельность.** Работа проведена в рамках госзадания № 122031500407-5 (2022-2024гг) ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России на тему "Эффективность низкочастотной чрескожной электростимуляции блуждающего нерва в снижении веса и улучшении качества жизни у пациентов с ожирением".

Поступила 05/08-2024

Рецензия получена 28/08-2024

Принята к публикации 20/09-2024



**Для цитирования:** Рогожкина Е. А., Карамнова Н. С., Швабская О. Б., Джиоева О. Н., Драпкина О. М. Редукция массы тела и динамика рациона у пациентов с ожирением на фоне низкочастотной чрескожной стимуляции блуждающего нерва: результаты рандомизированного исследования с плацебо контролем. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2024;23(10): 4142. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4142. EDN YIFCRB

### Weight loss and diet changes in obese patients receiving low-frequency transcutaneous vagal nerve stimulation: results of a randomized placebo-controlled study

Rogozhkina E. A.<sup>1</sup>, Karamnova N. S.<sup>1</sup>, Shvabskaya O. B.<sup>1</sup>, Dzhioeva O. N.<sup>1,2</sup>, Drapkina O. M.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; <sup>2</sup>Russian University of Medicine. Moscow, Russia

**Aim.** To assess the changes of body mass index (BMI) and diet in patients with class 1 obesity receiving low-frequency transcutaneous vagal nerve stimulation (tVNS).

**Material and methods.** This randomized, placebo-controlled study included 88 patients with class 1 obesity and no noncommunicable diseases. The subjects were divided into 2 comparable groups using a random

number generator. The patients underwent a comprehensive nutritional analysis using a 24-hour dietary recall and BMI assessment at visit 1 and at a control visit after 6 months of stimulation. Six patients dropped out during the study, and 82 subjects were analyzed over a follow-up period.

**Results.** In the tVNS group, a significant decrease in BMI was found after 6 months — 33,1 vs 31,6 kg/m<sup>2</sup> (p<0,001) compared to placebo —

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: lizarogozhkina@gmail.com

[Рогожкина Е. А. — м.н.с. лаборатории кардиовизуализации, вегетативной регуляции и сомнологии, ORCID: 0000-0001-8993-7892, Карамнова Н. С. — д.м.н., руководитель лаборатории эпидемиологии питания, ORCID: 0000-0002-8604-712X, Швабская О. Б. — н.с. лаборатории эпидемиологии питания, ORCID: 0000-0001-9786-4144, Джиоева О. Н. — д.м.н., в.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, директор Института профессионального образования, руководитель лаборатории кардиовизуализации, вегетативной регуляции и сомнологии, ORCID: 0000-0002-5384-3795, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

31,5 vs 31,8 kg/m<sup>2</sup> (p<0,819). There was a decrease in the average daily value in the tVNS group after 6 months — 2536,0 vs 1854,0 g/day (p<0,001). The median indicators of total fat, cholesterol and carbohydrates significantly decreased in the tVNS group — 100,8 vs 85,9 g/day (p=0,009), 322,4 vs 195,5 mg/day (p=0,005), 274,4 vs 213,5 mg/day (p=0,001), respectively, compared to placebo — 116,2 vs 91,2 g/day (p=0,791), 357,0 vs 249,5 mg/day (p=0,110), 250,8 vs 196,3 mg/day (p=0,129), respectively.

**Conclusion.** For the first time, against the background of tVNS, a decrease in BMI, daily calorie intake and consumption of total fat, dietary cholesterol and total carbohydrates was revealed in individuals with class 1 obesity.

**Keywords:** obesity, transcutaneous vagal nerve stimulation, nutrient profile, macronutrients, actual nutrition.

**Relationships and Activities.** The work was carried out within the state assignment № 122031500407-5 (2022-2024) of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine on the topic "Efficiency of low-frequency transcutaneous vagal nerve stimulation in weight loss and improving the quality of life in obese patients".

Rogozhkina E. A.\* ORCID: 0000-0001-8993-7892, Karamnova N. S. ORCID: 0000-0002-8604-712X, Shvabskaya O. B. ORCID: 0000-0001-9786-4144, Dzhioeva O. N. ORCID: 0000-0002-5384-3795, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

\*Corresponding author:  
lizarogozhkina@gmail.com

**Received:** 05/08-2024

**Revision Received:** 28/08-2024

**Accepted:** 20/09-2024

**For citation:** Rogozhkina E. A., Karamnova N. S., Shvabskaya O. B., Dzhioeva O. N., Drapkina O. M. Weight loss and diet changes in obese patients receiving low-frequency transcutaneous vagal nerve stimulation: results of a randomized placebo-controlled study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(10):4142. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4142. EDN YIFCRB

БН — блуждающий нерв, ИМТ — индекс массы тела, НЖК — насыщенные жирные кислоты, ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты, РЭ — ретиноловый эквивалент, СБН — стимуляция блуждающего нерва.

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- За последние десятилетия распространенность ожирения увеличилась практически вдвое, и на сегодняшний день ожирением и избыточным весом страдает 1/3 населения Земли;
- Начальные степени ожирения зачастую не признаются патологией, поскольку не ассоциируются с коморбидными заболеваниями. Однако увеличение индекса массы тела (ИМТ) обуславливает повышение кардиоваскулярных рисков, в связи с чем требуется активная профилактика и новые методы лечения ожирения.
- Стимуляция блуждающего нерва (СБН) способствует снижению ИМТ.

#### Что добавляют результаты исследования?

- Впервые проведена оценка фактического питания пациентов с ожирением на фоне низкочастотной чрескожной СБН.
- ИМТ, среднесуточная энергетическая ценность рациона, общее количества жира, пищевого холестерина и общих углеводов на фоне СБН достоверно снизились в сравнении с плацебо-стимуляцией.

### Key messages

#### What is already known about the subject?

- The prevalence of obesity has almost doubled in recent decades, and today 1/3 of the world's population has obesity and overweight.
- Initial classes of obesity are often not recognized as pathology, since they are not associated with comorbidities. However, an increase in body mass index (BMI) causes an increase in cardiovascular risks, which requires active prevention and novel treatment methods for obesity.
- Vagal nerve stimulation (VNS) helps reduce BMI.

#### What might this study add?

- For the first time, an assessment of the actual diet of patients with obesity was carried out against the background of low-frequency transcutaneous VNS.
- BMI, average daily value of the diet, total fat, dietary cholesterol and total carbohydrates in patients receiving VNS significantly decreased in comparison with placebo stimulation.

## Введение

При сравнении с данными 1980г распространенность ожирения в мире в 2015г увеличилась практически вдвое, и на сегодняшний день ожирением и избыточным весом страдает 1/3 всего населения Земли. Согласно отчету Всемирного атласа по ожирению 2023г, 38% мирового населения в на-

стоящее время имеют избыточный вес или страдают ожирением. По прогнозам к 2035г глобальная распространенность данной патологии достигнет 51% [1]. Ожирение является хроническим мультифакторным заболеванием, проявляющимся избытком жировой ткани, прогрессирующим при естественном течении и ассоциированным с со-



А

В

Рис. 1 А — стимуляция зоны козелка (место прохождения волокон БН) в группе истинной стимуляции; В — стимуляция мочки уха (интактной зоны) в плацебо-стимуляции.

путствующими заболеваниями. Наиболее частой причиной повышенной массы тела является избыточная калорийность пищи, которая со временем может приводить к развитию первичного (экзогенно-конституционального) ожирения. В связи с такой распространенностью заболевания и высокой долей алиментарного ожирения поиск дополнительных способов коррекции нарушенного пищевого поведения является актуальной нерешенной задачей.

Основным связующим элементом между головным мозгом и пищеварительной системой является блуждающий нерв (БН), который регулирует пищевое поведение и обмен веществ [2]. При приеме пищи афферентные волокна БН, иннервирующие желудочно-кишечный тракт, регулируют насыщение и пищевое поведение, а эфферентные нейроны вместе с гормональными молекулами лептина, грелина, холецистокинина и глюкагоноподобного пептида определяют скорость всасывания, депонирования и катаболизма питательных веществ [3]. Впервые эффективность стимуляции БН (СБН) была показана в исследованиях пациентов с депрессией и фармакорезистентной эпилепсией, где помимо антидепрессивного и противосудорожного действия на фоне инвазивной СБН отмечалось снижение веса [4, 5]. Результаты этих работ послужили предпосылкой для дальнейших экспериментальных исследо-

ваний на животных, которые продемонстрировали, что неинвазивная СБН, как и инвазивный метод, приводит к значительному снижению общего веса и содержания висцеральной жировой ткани у крыс с ожирением [6-8].

До настоящего времени проспективных исследований, оценивающих эффективность чрескожной СБН у лиц с ожирением в снижении потребления макронутриентов и общей калорийности, не проводилось. К тому же, первая степень ожирения не воспринимается пациентами, и даже врачами, как диагноз, поскольку на ранней стадии не ассоциирована с хроническими заболеваниями и их симптомами. Однако увеличение индекса массы тела (ИМТ) обуславливает повышение кардиоваскулярного риска, в связи с чем требуется активная профилактика избыточной массы тела и ожирения, в т.ч. с помощью коррекции пищевого поведения.

Цель работы — оценить динамику массы тела и фактическое питание пациентов с ожирением 1 ст. на фоне низкочастотной чрескожной СБН.

## Материал и методы

В исследование включены 88 человек с ожирением 1 ст., не имеющих хронических неинфекционных заболеваний, которые проходили профилактический осмотр в ФГБУ "НМИЦ терапии и профилактической медицины" Минздрава России.

Таблица 1

Общая характеристика и нутриентный профиль рациона пациентов с ожирением 1 ст. (исходно)

Характеристика	СБН	Плацебо-стимуляция	p
Количество пациентов, n	43	45	
Возраст, лет	46,0 [34,0-49,0]	46,0 [39,0-49,0]	0,337
Мужской пол, n, %	12 (32,4)	14 (31,1)	0,898
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,5 [30,2-34,6]	33,1 [30,9-34,6]	0,215
Суточная калорийность, ккал,	2506,0 [1955,3,0-2761,3]	2239,0 [1960,0-2696,0]	0,503
Общий белок, г/сут.	84,1 [66,1-99,5]	93,1 [70,4-122,7]	0,350
Общий жир, г/сут.	104,7 [83,8-126,9]	111,2 [77,6-134,1]	0,937
НЖК, % от ккал	32,2 [21,4-44,3]	32,7 [22,8-40,6]	0,953
ПНЖК, % от ккал	3,5 [1,0-8,4]	3,6 [1,2-12,9]	0,615
Холестерин, мг/сут.	340,6 [180,7-439,0]	318,9 [192,5-496,3]	0,616
Общие углеводы, г/сут.	274,6 [195,1-328,5]	222,6 [178,1-275,8]	0,063
Пищевые волокна, г	16,3 [10,2-21,6]	15,1 [8,5-17,0]	0,164
β-каротин, мкг	2997,9 [1624,9-4854,5]	2150,0 [1038,0-3334,4]	0,100
Ретиноловый эквивалент, мкг	1058,9 [628,6-1399,1]	732,7 [535,4-1196,6]	0,171
Витамин Е	8,5 [3,2-12,1]	5,2 [2,8-10,6]	0,361

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, НЖК — насыщенные жирные кислоты, ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты, Me [Q25-Q75] — медиана [интерквартильный размах].

Методом рандомизации с помощью генератора случайных цифр пациенты были разделены на 2 сопоставимые группы. В первой группе для неинвазивной СБН устройство с ушным зажимом прикреплялось к козелку правого уха (который иннервируется ушной ветвью БН) на частоте 25 Гц, длиной импульса 200 мс при токе чуть ниже порога дискомфорта (рисунок 1 А). Вторую группу составили пациенты, стимуляция ушной раковины которых осуществлялась в зоне, интактной от парасимпатических волокон (плацебо стимуляция) (рисунок 1 В). Стимуляцию было рекомендовано проводить в течение 10 мин за полчаса до приема пищи вне зависимости от их количества, не меняя привычный рацион питания. Мы использовали устройство для стимуляции: "Меркурий". Производитель: Shenzhen Dongdixin Technology Co., Ltd, China по заказу "СТЛ" Россия, Москва. Режим — чрескожная электронейростимуляция, низкочастотная стимуляция биполярными (двухфазными) импульсами электрического тока прямоугольной формы.

После включения в исследование и проведения первичной оценки фактического питания исследуемым давалась подробная инструкция по применению прибора в устной форме и наглядные материалы, в которых обозначались частота и кратность использования прибора в домашних условиях.

Через 6 мес. пациентам, явившимся на визит, повторно измеряли антропометрические показатели и анализировали питание методом суточного воспроизведения рациона.

Критерии включения в исследование: подписанное пациентом информированное согласие, возраст 25-50 лет, ИМТ 30-34,9 кг/м<sup>2</sup>. Критерии невключения: ИМТ <30 и >35 кг/м<sup>2</sup>, ожидаемые технические сложности в использовании устройства со стороны пациента, любые острые и хронические заболевания в стадии обострения и/или декомпенсации, прием медикаментозной и немедикаментозной терапии, потенциально влияющей на функцию вегетативной нервной системы, пищевое поведение, а также углеводный и жировой обмен.

Настоящая статья является субанализом исследования "Auricular Vagus Stimulation in Obesity". Это слепое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование, которое было начато в 2022г и продолжается в настоящее время (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05230628). Работа выполнена в соответствии со стандартами Надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России.

Пациентам, включенным в исследование, проводился комплексный анализ питания методом суточного воспроизведения рациона по стандартной методике. Оценка объема потребленной пищи выполнялась с помощью атласа порций пищевых продуктов и блюд [9]. Расчет энергетической и пищевой ценности проводился с использованием справочной информации о химическом составе российских пищевых продуктов [10, 11] в специально разработанной компьютерной программе<sup>1</sup>. В анализ включали содержание в рационе основных нутриентов в абсолютных значениях.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.2.7 (разработчик — ООО "Статтех", Россия). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q25-Q75]. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух связанных группах, использовался критерий Уилкоксона. Различия считались статистически значимыми при p<0,05.

<sup>1</sup> Карамнова Н. С., Портнов Н. М., Измайлова О. В. и др. Оценка характера питания методом суточного воспроизведения для проведения индивидуального консультирования. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2017616675, 09.06.2017. Дата публикации: 09.06.2017.

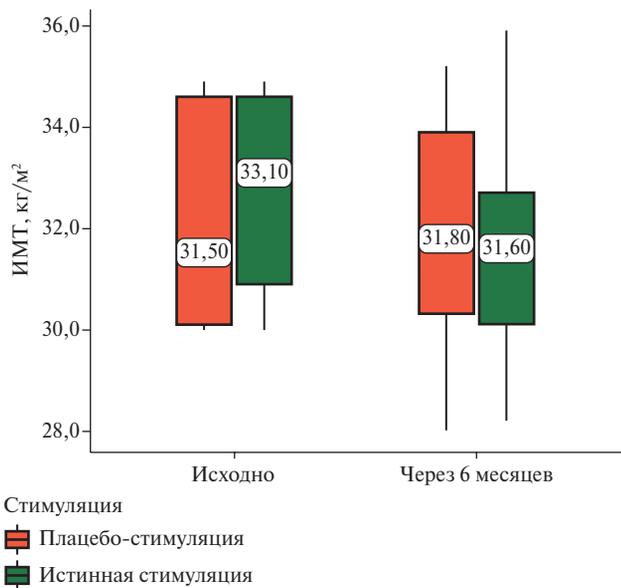


Рис. 2 Анализ динамики ИМТ в зависимости от типа стимуляции. Примечание: ИМТ — индекс массы тела.

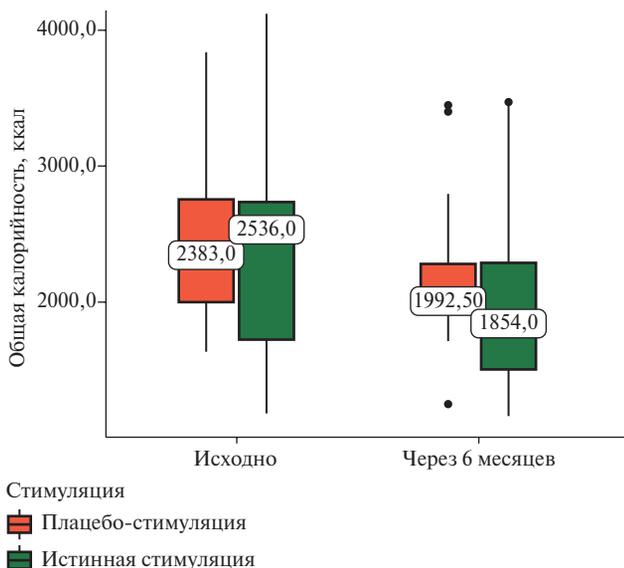


Рис. 3 Анализ динамики суточной калорийности в зависимости от типа стимуляции.

## Результаты

Методом рандомизации с помощью генератора случайных цифр 88 исследуемых было разделено на 2 сопоставимые группы, в зависимости от типа стимуляции волокон БН. Первую группу составили 43 человека (32,4% мужчин) со СБН на ушном козелке, Ме возраста которых 46 [34,0;49,0] лет. Во вторую группу вошли лица с плацебо стимуляцией на мочке уха — 45 пациентов (31,1% мужчин) с Ме возраста 46,0 [39,0;49,0] лет.

При анализе антропометрии, суточной калорийности и нутриентного профиля статистически значимых различий между группами выявлено не было (таблица 1). Стоит отметить, что в обеих груп-

пах в характере питания пациентов существовал выраженный дисбаланс. Так, доля общего жира превышала рекомендуемое [12] в рамках рациона здорового питания (30%) в обеих группах и составила 44,7% в группе плацебо контроля и 37,3% в группе СБН. Доля насыщенных жирных кислот (НЖК) в рационе также превышала рекомендуемую (10%) в обеих группах пациентов, а доля полиненасыщенных жирных кислот была практически в 3 раза ниже нормы (10%) [12]. При этом доля общих углеводов была значительно ниже рекомендуемого показателя: 39,8% в группе плацебо и 43,7% в группе СБН.

Потребление пищевых волокон, β-каротина и витамина Е также было ниже нормы, несмотря на то что жировая доля рациона превышала рекомендуемую (таблица 1) [12]. Однако суммарный показатель в виде ретинолового эквивалента (РЭ) был на уровне физиологической потребности, но только в группе СБН. Полученные результаты свидетельствуют о нарушениях структуры в жировом компоненте рациона вследствие неоптимального выбора пищевых источников жиров. Дополнительно в рационе пациентов обеих групп выявлено низкое потребление растительных источников пищи и, как следствие, низкое потребление углеводов, в целом, и пищевых волокон, в частности.

Повторный визит состоялся у 39 исследуемых из группы СБН и 43 пациентов из группы плацебо-стимуляции. 6 человек выбыли по причинам, влияющим на результаты исследования: впервые диагностированная бронхиальная астма на терапии глюкокортикостероидами, впервые возникшая фибрилляция предсердий, беременность, технические сложности с использованием прибора.

В группе СБН выявлено достоверное снижение ИМТ в динамике (33,1 [30,9;34,6] vs 31,6 [29,9;32,9] кг/м<sup>2</sup> через 6 мес.,  $p < 0,001$ ) в сравнении с плацебо (31,5 [30,2;34,6] vs 31,8 [30,4;33,9] кг/м<sup>2</sup> через 6 мес.,  $p = 0,819$ ) (рисунок 2). К тому же, согласно классификации ожирения, 29 пациентов соответствовали ожирению 1 ст., 9 пациентов за счет уменьшения веса перешли в группу избыточной массы тела и 1 пациент, увеличив ИМТ, — в группу ожирения 2 ст. 33 исследуемых группы плацебо-стимуляции, как и при первом посещении, находились в значениях ожирения 1 ст., 7 лиц соответствовали избытку массы тела и 3 пациента перешли в диапазон ожирения 2 ст.

При анализе фактического питания через 6 мес. отмечается снижение среднесуточной ценности рациона. Однако статистически значимое уменьшение общей калорийности в динамике было зарегистрировано только в группе СБН — 2536,0 [1715,0;2734,5] vs 1854,0 [1425,5;2235,5] г/сут. через 6 мес. ( $p < 0,001$ ). При плацебо-стимуляции изменения калорийности не достигли статистической значимости — 2475,0 [1996,3;2757,3] vs 1992,5 [1879,5;2444,3] г/сут. через 6 мес. ( $p = 0,266$ ) (рисунок 3).

Таблица 2

Динамика потребления общего жира в зависимости от типа стимуляции

Стимуляция	Этапы наблюдения				p
	Общий жир, г/сут., исходно		Общий жир, г/сут., через 6 мес.		
	Me	Q25-Q75	Me	Q25-Q75	
Плацебо	116,2	84,0-140,0	81,2	72,8-132,4	0,791
СБН	100,8	82,6-124,2	85,9	61,4-119,0	0,009
p	0,484		0,605		—

Примечание: Me [Q25-Q75]) — медиана [интерквартильный размах].

Оценка динамики содержания общего белка в рационе в обеих группах не продемонстрировала достоверных различий — 84,0 [63,3;96,7] до СБН vs 75,6 [49,6;109,7] г/сут. после (p=0,915); 83,5 [70,3;112,8] г/сут. до плацебо-стимуляции vs 88,5 [64,5;97,4] г/сут. после (p=0,339), соответственно.

Суточное потребление общего жира в группе плацебо-стимуляции имело тенденцию к снижению, однако статистически незначимую (p=0,791), в то время как в группе истинной стимуляции отмечались статистически значимые изменения (p=0,009) (таблица 2).

Доля насыщенных (НЖК) и полиненасыщенных жирных кислот существенно не изменилась ни при СБН, ни при плацебо-стимуляции. Достоверных различий в потреблении холестерина изначально и через 6 мес. в группах также не выявлено. Однако Me потребления холестерина на фоне СБН была <200 мг/сут. и составила 195,5 мг/сут.

Содержание общих углеводов в рационе на втором визите было меньшим, чем при первичном анализе. В ходе оценки в группе СБН выявлены статистически значимые изменения (p=0,001), при плацебо-стимуляции различия не были достоверными (p=0,129) (рисунок 4).

У исследуемых пациентов с ожирением был отмечен дефицит пищевых волокон в рационе на всех этапах анализа, через 6 мес. различий не обнаружено ни в одной группе.

## Обсуждение

Впервые проведено проспективное рандомизированное сравнительное исследование, оценивающее эффективность чрескожной СБН вследствие изменения характера питания и снижения энергетической и пищевой ценности рациона у пациентов с ожирением 1 ст.

В рационе участников со СБН отмечено значимое снижение калорийности рациона за счет редукции доли общего жира и доли общих углеводов, при отсутствии отрицательной динамики в потреблении пищевых волокон, что очень важно. Стоит подчеркнуть, что уменьшение калорийности произошло за счет самой энергоёмкой части рациона — общего жира, вследствие редукции доли НЖК.

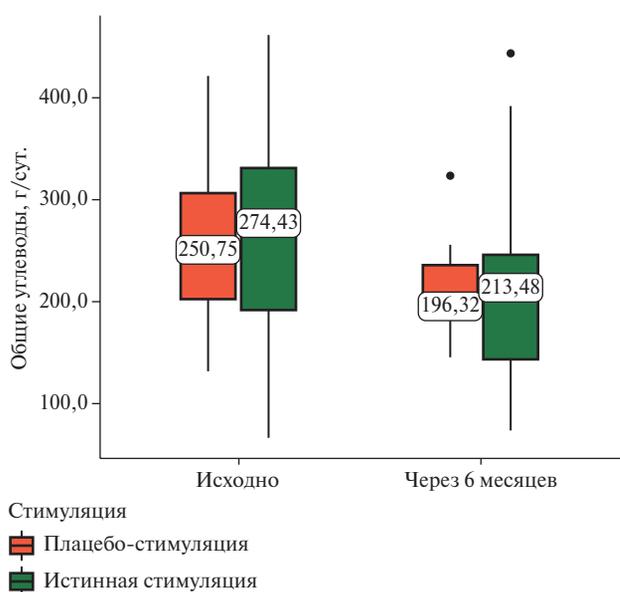


Рис. 4 Анализ динамики общих углеводов в зависимости от типа стимуляции.

Жировая часть рациона обеспечивает пациенту быстрое насыщение и его сохранение длительное время, но ввиду высокой калорийности модифицируется до рекомендуемых значений в первую очередь. В исследовании среди участников наблюдалось комфортное уменьшение жировой части рациона в течение достаточно длительного периода, что свидетельствует о формировании устойчивых изменений в характере питания. В потреблении жирорастворимых витаминов статистически значимые изменения отмечены только в группе СБН в виде снижения потребления β-каротина и по суммарному показателю РЭ, однако, стоит отметить, что этот показатель все равно остался на уровне, близком к норме (900 мкг/сут. для мужчин и 800 мкг/сут. для женщин) [12]. При чрескожной стимуляции участники выбирали менее жирные пищевые источники для своего рациона, формируя тем самым более здоровые пищевые привычки.

Снижение общей энергетической ценности рациона при чрескожной СБН отмечено в аналогичных работах. Так, в исследовании 2023г при сравнении трех групп крыс: часть из них была на диете с высоким содержанием жира и имплантированным

устройством для СБН, часть имела высокожировой рацион без использования стимуляции и третья группа крыс находилась на стандартном питании. Животные, получавшие СБН на диете с высоким содержанием жира, достигли такого же веса, что и крысы на стандартном питании, главным образом, за счет снижения потребления калорий [13].

Помимо уменьшения общей калорийности в текущем исследовании впервые на фоне использования СБН было выявлено одновременное снижение потребления и количества общего жира и доли общих углеводов у лиц с ожирением. Несмотря на различный дизайн исследований, можно найти точки пересечения наших результатов с работой Lopez H, et al., где продемонстрировано, что диета с высоким содержанием жира и/или углеводов ухудшает активность БН [14]. Вероятно, стимуляция его эфферентных волокон с помощью неинвазивного устройства способствовала повышению парасимпатических влияний, и как следствие, регулированию пищевого поведения.

Потеря веса при СБН у животных была доказана и в более ранних работах [15]. Использование длительной прерывистой СБН приводило к значительной потере веса у собак с нормальным весом. Собаки ели медленнее и прекращали прием пищи раньше, чем обычно [16]. Также Val-Laillet D, et al., в своем исследовании продемонстрировали, что взрослые карликовые свинки с ожирением на фоне воздействия на БН ели на 18% меньше, чем до имплантации устройства для СБН, в то время как в группе контроля снижения потребления пищи не наблюдалось [17].

Работы, изучающие влияние СБН на снижение массы тела у людей, единичны и их результаты неоднозначны. В исследовании американских ученых оценивалась связь между ИМТ, настройками устройства для воздействия на БН и потреблением калорий во время сеансов стимуляции у 16 пациентов с эпилепсией или депрессией [18]. Результаты продемонстрировали, что ИМТ связан с влиянием СБН на потребление калорий у людей с эпилепсией или депрессией. Лица с нормальным ИМТ потребляли меньше калорий, когда устройство было включено, чем при выключенном состоянии. Однако участники с избыточной массой тела или ожирением потребляли такое же количество калорий при включенном приборе по сравнению с тем, когда устройство было выключено.

В настоящем исследовании достоверное снижение массы тела было получено при использовании зажима в области козелка. В настоящее время четких рекомендаций относительно оптимального расположения зажима в ухе для экспериментальных и клинических исследований нет. Так, в рамках одной работы 14 участников получали СБН в 4-х местах (ушная раковина, козелок, мочка уха или козелок и ушная раковина) в разные дни [19]. На каждом сеансе участникам предлагалось выпить шоколадное

молоко. Отмечалось, что СБН в *cymba conchae* снижает вариабельность сердечного ритма и желание продолжать пить напиток. Эти предварительные наблюдения позволяют предположить, что воздействие на *cymba conchae* может влиять на афферентную вегетативную систему и БН (и лишь умеренно на метаболическую активность) аналогично тому, как это происходит при потреблении пищи.

С учетом ограниченных возможностей лечения ожирения представляется перспективным расширение знаний о потенциальных возможностях влияния на БН, участвующий в регуляции пищеварения, пищевого поведения и формировании более здоровых привычек питания. На основании описанных данных можно предположить, что использование чрескожной СБН будет способствовать снижению массы тела у пациентов с ожирением.

В то же время стоит отметить, что имеющиеся нарушения в характере питания исходно пациенты не смогли купировать самостоятельно в ходе исследования и дисбаланс структуры рациона, как и уровни потребления отдельных нутриентов не были сбалансированы. Все это указывает на необходимость в консультативной компетентной поддержке врачом-диетологом таких пациентов на протяжении исследования, что, возможно, принесет и дополнительные положительные результаты.

**Ограничения исследования.** Одним из основных ограничений исследования является относительно небольшой объем участников. Изучение питания проводилось методом оценки фактического питания, при котором регистрируется потребление пищи за предшествующие сутки, позволяя получить лишь средние показатели потребления нутриентов. Другим ограничением является анализ эффективности низкочастотной чрескожной СБН в группе лиц с ожирением только 1 ст. без учета пациентов большего веса. Данное ограничение обусловлено повышением количества сопутствующих заболеваний при ИМТ  $>35$  кг/м<sup>2</sup> и потенциального влияния на результаты стимуляции принимаемой медикаментозной терапии.

## Заключение

Впервые на фоне чрескожной СБН выявлено снижение ИМТ, суточной калорийности рациона и потребления количества общего жира, пищевого холестерина и общих углеводов в динамике у лиц с ожирением 1 ст.

**Отношения и деятельность.** Работа проведена в рамках госзадания № 122031500407-5 (2022–2024гг) ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России на тему "Эффективность низкочастотной чрескожной электростимуляции блуждающего нерва в снижении веса и улучшении качества жизни у пациентов с ожирением".

## Литература/References

1. Lobstein T, et al. 2023. World Obesity Atlas 2023, World Obesity Federation. United Kingdom. Retrieved from <https://coilink.org/20.500.12592/hrmxx8> on 22 Aug 2024. doi:20.500.12592/hrmxx8.
2. Breit S, Kupferberg A, Rogler G, et al. Vagus Nerve as Modulator of the Brain-Gut Axis in Psychiatric and Inflammatory Disorders. *Front Psychiatry*. 2018;9:44. doi:10.3389/fpsy.2018.00044.
3. Berthoud HR. Vagal and hormonal gut-brain communication: from satiation to satisfaction. *Neurogastroenterol Motil*. 2008;20 Suppl 1(0 1):64-72. doi:10.1111/j.1365-2982.2008.01104.x.
4. Burneo JG, Faught E, Knowlton R, et al. Weight loss associated with vagus nerve stimulation. *Neurology*. 2002;59(3):463-4. doi:10.1212/wnl.59.3.463.
5. Pardo JV, Sheikh SA, Kuskowsk, MA, et al. Weight loss during chronic, cervical vagus nerve stimulation in depressed patients with obesity: An observation. *Int J Obes*. 2007;31(11):1756-9. doi:10.1038/sj.ijo.0803666.
6. Samniang B, Shinlapawittayatorn K, Chunchai T, et al. Vagus Nerve Stimulation Improves Cardiac Function by Preventing Mitochondrial Dysfunction in Obese-Insulin Resistant Rats. *Sci Rep*. 2016;6:19749. doi:10.1038/srep19749.
7. Bonaz B, Sinniger V, Pellissier S. The vagus nerve in the neuro-immune axis: implications in the pathology of the gastrointestinal tract. *Front Immunol*. 2017;8:1452. doi:10.3389/fimmu.2017.01452.
8. Zhang K, Zhou S, Wang C, et al. Acupuncture on Obesity: Clinical Evidence and Possible Neuroendocrine Mechanisms. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2018;2018:6409389. doi:10.1155/2018/6409389.
9. Karamnova NS, Izmailova OV, Kalinina AM, et al. Methodological guide, for the quantitative assessment of the consumed food "Atlas of portions of food and dishes". Moscow: LLC Polygraphy for Business, 2018. p. 110. (In Russ.) Карамнова Н. С., Измайлова О. В., Калинина А. М. и др. Методическое пособие по количественной оценке потребленной пищи "Атлас порций пищевых продуктов и блюд". Москва: Полиграфия для бизнеса, 2018. с. 110. ISBN 978-5-600-02141-9.
10. Skurikhin IM, Tutelyan VA. Chemical composition of Russian food products: a reference book. Moscow: DeLi print, 2002. p. 237. (In Russ.) Скурихин И. М., Тутельян В. А. Химический состав российских продуктов питания. Москва: ДеЛи принт, 2002. с. 237. ISBN 5-94343-028-8.
11. Tutelyan VA. Chemical composition and caloric content of Russian food products: a reference book. M.: DeLi plus, 2012. p. 284. (In Russ.) Тутельян В. А. Химический состав и калорийность российских продуктов питания: справочник. Москва: ДеЛи плюс, 2012. с. 284. ISBN 978-5-905170-20.
12. Popova AY, Tutelyan VA, Nikityuk DB. On the new (2021) Norms of physiological requirements in energy and nutrients of various groups of the population of the Russian Federation. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2021;90(4):6-19. (In Russ.) Попова А. Ю., Тутельян В. А., Никитюк Д. Б. О новых (2021) Нормах физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. *Вопросы питания*. 2021;90(4):6-19. doi:10.33029/0042-8833-2021-90-4-6-19.
13. Leinen M, Grandy EF, Gebel LMU, et al. Bilateral Subdiaphragmatic Vagal Nerve Stimulation Using a Novel Waveform Decreases Body Weight, Food Consumption, Adiposity, and Activity in Obesity-Prone Rats. *Obes Surg*. 2024;34(1):1-14. doi:10.1007/s11695-023-06957-w.
14. Loper H, Leinen M, Bassoff L, et al. Both high fat and high carbohydrate diets impair vagus nerve signaling of satiety. *Sci Rep*. 2021;11(1):10394. doi:10.1038/s41598-021-89465-0.
15. Sobocki J, Królczyk G, Herman RM, et al. Influence of vagal nerve stimulation on food intake and body weight—results of experimental studies. *J Physiol Pharmacol*. 2005;56(Suppl 6):27-33.
16. Roslin M, Kurian M. The use of electrical stimulation of the vagus nerve to treat morbid obesity. *Epilepsy Behav*. 2001;2(Suppl):S11-6. doi:10.1006/ebbeh.2001.0213.
17. Val-Laillet D, Biraben A, Randuineau G, et al. Chronic vagus nerve stimulation decreased weight gain, food consumption and sweet craving in adult obese minipigs. *Appetite*. 2010;55(2):245-52. doi:10.1016/j.appet.2010.06.008.
18. Bodenlos JS, Schneider KL, Oleski J, et al. Vagus nerve stimulation and food intake: effect of body mass index. *J Diabetes Sci Technol*. 2014;8(3):590-5. doi:10.1177/1932296814525188.
19. Altinkaya Z, Öztürk L, Büyükgüdük İ, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation in a hungry state decreases heart rate variability. *Physiol Behav*. 2023;258:114016. doi:10.1016/j.physbeh.2022.114016.

## Психоэмоциональный стресс у лиц с хроническими неинфекционными заболеваниями: данные ЭССЕ-РФ и ЭССЕ-РФ2

Гоманова Л. И.<sup>1</sup>, Баланова Ю. А.<sup>1</sup>, Шальнова С. А.<sup>1</sup>, Ивлев О. Е.<sup>1,2</sup>, Куценко В. А.<sup>1</sup>, Евстифеева С. Е.<sup>1</sup>, Имаева А. Э.<sup>1</sup>, Капустина А. В.<sup>1</sup>, Карамнова Н. С.<sup>1</sup>, Котова М. Б.<sup>1</sup>, Максимов С. А.<sup>1</sup>, Муромцева Г. А.<sup>1</sup>, Швабская О. Б.<sup>1</sup>, Яровая Е. Б.<sup>1,2</sup>, Концевая А. В.<sup>1</sup>, Драпкина О. М.<sup>1</sup>

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

**Цель.** Определить уровень и распространенность психоэмоционального стресса (ПЭС) у лиц с хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ).

**Материал и методы.** Включены репрезентативные выборки населения 25-64 лет 17 регионов РФ (n=27950), обследованные в рамках исследования "Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации" (ЭССЕ-РФ и ЭССЕ-РФ2). Для оценки ПЭС применяли шкалу Perceived Stress Scale-10. Уровни ПЭС определены как: "низкий" — 0-11 баллов, "средний" — 12-19 баллов, "высокий" — 20-40 баллов. Наличие заболеваний регистрировалось по положительному ответу на вопрос: "Говорил ли Вам когда-нибудь врач, что у Вас имеются/имелись следующие заболевания?". Артериальная гипертензия определялась при уровне систолического артериального давления  $\geq 140$  мм рт.ст., и/или диастолического артериального давления  $\geq 90$  мм рт.ст., и/или при приеме антигипертензивных препаратов. Ожирению соответствовал индекс массы тела  $\geq 30,0$  кг/м<sup>2</sup>, абдоминальному ожирению — окружность талии у мужчин  $\geq 102$  см, у женщин  $\geq 88$  см. Биохимические показатели крови включали определение липидного профиля.

**Результаты.** Уровень ПЭС у всей выборки варьируется от 15,0 баллов (наличие инфаркта миокарда) до 16,6 баллов (наличие ревматоидного артрита). При анализе по полу самый высокий балл ПЭС у женщин отмечался при наличии ишемической болезни сердца — 17,6 баллов, у мужчин — при наличии ревматоидного артрита (15,1 баллов), острого нарушения мозгового кровообращения (15,1 баллов). Более четверти мужчин с ишемической болезнью сердца (25,8%), острым нарушением мозгового кровообращения в анамнезе (26,4%) испытывали высокий уровень ПЭС, среди женщин с данными заболеваниями — 40,6%. Среди всей выборки наличие каждого ХНИЗ, кроме инфаркта миокарда, характеризовалось

важностью более высоким уровнем ПЭС в сравнении с участниками без соответствующего заболевания.

**Заключение.** В российской популяции для лиц с ХНИЗ характерны более высокие показатели ПЭС в сравнении с лицами без соответствующего заболевания, при этом у женщин как уровень, так и распространенность ПЭС выше, а перечень заболеваний, влияющих на состояние психологического благополучия, шире в сравнении с мужчинами.

**Ключевые слова:** психоэмоциональный стресс, хронические неинфекционные заболевания, факторы риска, профилактика.

**Отношения и деятельность.** Работа выполнена в рамках госзадания: 1) Факторы риска ХНИЗ, их значение для прогноза здоровья населения различных возрастных групп лет в некоторых регионах РФ. Оценка влияния на заболеваемость и смертность (популяционное исследование); № госрегистрации: АААА-А20-120013090086-0. 2) Моделирование риска хронических неинфекционных заболеваний/сердечно-сосудистых заболеваний на основе российских проспективных популяционных исследований; № госрегистрации: 124013100902-3.

**Благодарности.** Выражаем благодарность руководителям и ответственным исполнителям в регионах России, без которых невозможно было бы проведение исследования.

Поступила 28/08-2024

Рецензия получена 12/09-2024

Принята к публикации 28/10-2024



\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: gomanova\_liliya@mail.ru

[Гоманова Л. И. — м.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-6713-7090, Баланова Ю. А. — д.м.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-8011-2798, Шальнова С. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2087-6483, Ивлев О. Е. — лаборант лаборатории биostatистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, аспирант кафедры теории вероятностей механико-математического факультета, ORCID: 0000-0002-3663-6305, Куценко В. А. — к.ф.-м.н., с.н.с. лаборатории биostatистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-9844-3122, 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, Капустина А. В. — с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-9624-9374, Карамнова Н. С. — д.м.н., руководитель лаборатории эпидемиологии питания отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-8604-712X, Котова М. Б. — к.п.н., в.н.с. лаборатории геопространственных и средовых факторов здоровья отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-6370-9426, Максимов С. А. — д.м.н., доцент, руководитель лаборатории геопространственных 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, Швабская О. Б. — н.с. лаборатории эпидемиологии питания отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-9786-4144, Яровая Е. Б. — д.ф.-м.н., руководитель лаборатории биostatистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, профессор кафедры теории вероятностей, отделение математики, механико-математический факультет, ORCID: 0000-0002-6615-4315, Концевая А. В. — д.м.н., зам. директора по научной и аналитической работе, ORCID: 0000-0003-2062-1536, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

**Для цитирования:** Гоманова Л. И., Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Ивлев О. Е., Куценко В. А., Евстифеева С. Е., Имаева А. Э., Капустина А. В., Карамнова Н. С., Котова М. Б., Максимов С. А., Муromтсева Г. А., Швабская О. Б., Яровая Е. Б., Концевая А. В., Драпки-

на О. М. Психосоциальный стресс у лиц с хроническими неинфекционными заболеваниями: данные ЭССЕ-РФ и ЭССЕ-РФ2. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(10):4168. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4168. EDN PYXTGZ

## Stress in individuals with noncommunicable diseases: ESSE-RF and ESSE-RF2 data

Gomanova L. I.<sup>1</sup>, Balanova Yu. A.<sup>1</sup>, Shalnova S. A.<sup>1</sup>, Ivlev O. E.<sup>1,2</sup>, Kutsenko V. A.<sup>1</sup>, Evstifeeva S. E.<sup>1</sup>, Imaeva A. E.<sup>1</sup>, Kapustina A. V.<sup>1</sup>, Karamnova N. S.<sup>1</sup>, Kotova M. B.<sup>1</sup>, Maksimov S. A.<sup>1</sup>, Muromtseva G. A.<sup>1</sup>, Shvabskaya O. B.<sup>1,2</sup>, Yarovaya E. B.<sup>1,2</sup>, Kontsevaya A. V.<sup>1</sup>, Drapkina O. M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; <sup>2</sup>Lomonosov Moscow State University. Moscow, Russia

**Aim.** To determine the level and prevalence of stress in individuals with noncommunicable diseases (NCDs).

**Material and methods.** Representative samples of the population aged 25-64 years from 17 regions of the Russian Federation (n=27950) were included, examined within the ESSE-RF and ESSE-RF2 studies. To assess stress, the Perceived Stress Scale-10 was used. Stress levels were defined as follows: low — 0-11, moderate — 12-19, high — 20-40. The presence of diseases was recorded by a positive answer to the question: "Has a doctor ever told you that you have/had the following diseases?". Hypertension was defined as systolic blood pressure (BP)  $\geq 140$  mm Hg, and/or diastolic BP  $\geq 90$  mm Hg, and/or taking antihypertensive drugs. Obesity was defined as a body mass index  $\geq 30,0$  kg/m<sup>2</sup>, while abdominal obesity — as a waist circumference  $\geq 102$  cm in men and  $\geq 88$  cm in women. Blood biochemical tests included lipid profile assessment.

**Results.** The stress level in the entire sample varied from 15,0 (myocardial infarction) to 16,6 (rheumatoid arthritis). When analyzing by sex, the highest stress score in women was observed in coronary artery disease — 17,6, while in men — in rheumatoid arthritis (15,1), cerebrovascular accident (15,1). More than a quarter of men with coronary artery disease (25,8%), prior cerebrovascular accidents (26,4%) had a high level of stress, while women with these diseases — 40,6%. Among the entire sample, the presence of each NCD, except for myocardial infarction, was characterized by a significantly higher stress level compared to participants without the corresponding disease.

**Conclusion.** In the Russian population, individuals with NCDs are characterized by higher stress rates compared to individuals without the corresponding disease. Among women, both the level and prevalence of stress are higher, and the list of diseases affecting the mental well-being is wider compared to men.

**Keywords:** stress, noncommunicable diseases, risk factors, prevention.

**Relationships and Activities.** The work was carried out within the following state assignments: 1) Risk factors for noncommunicable diseases and their importance for predicting the health of the different age population in some Russian regions. Assessment of the impact on

morbidity and mortality (population study); State registration number: AAAA-A20-120013090086-0. 2) Modeling the risk of noncommunicable/cardiоваскуляр diseases based on Russian prospective population studies; State registration number: 124013100902-3.

**Acknowledgements.** We express our gratitude to the managers and responsible performers in the regions of Russia, without whom it would be impossible to conduct the study.

Gomanova L. I.\* ORCID: 0000-0002-6713-7090, Balanova Yu. A. ORCID: 0000-0001-8011-2798, Shalnova S. A. ORCID: 0000-0003-2087-6483, Ivlev O. E. ORCID: 0000-0002-3663-6305, Kutsenko V. A. ORCID: 0000-0001-9844-3122, Evstifeeva S. E. ORCID: 0000-0002-7486-4667, Imaeva A. E. ORCID: 0000-0002-9332-0622, Kapustina A. V. ORCID: 0000-0002-9624-9374, Karamnova N. S. ORCID: 0000-0002-8604-712X, Kotova M. B. ORCID: 0000-0002-6370-9426, Maksimov S. A. ORCID: 0000-0003-0545-2586, Muromtseva G. A. ORCID: 0000-0002-0240-3941, Shvabskaya O. B. ORCID: 0000-0001-9786-4144, Yarovaya E. B. ORCID: 0000-0002-6615-4315, Kontsevaya A. V. ORCID: 0000-0003-2062-1536, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

\*Corresponding author: gomanova\_liliya@mail.ru

**Received:** 28/08-2024

**Revision Received:** 12/09-2024

**Accepted:** 28/10-2024

**For citation:** Gomanova L. I., Balanova Yu. A., Shalnova S. A., Ivlev O. E., Kutsenko V. A., Evstifeeva S. E., Imaeva A. E., Kapustina A. V., Karamnova N. S., Kotova M. B., Maksimov S. A., Muromtseva G. A., Shvabskaya O. B., Yarovaya E. B., Kontsevaya A. V., Drapkina O. M. Stress in individuals with noncommunicable diseases: ESSE-RF and ESSE-RF2 data. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(10):4168. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4168. EDN PYXTGZ

АГ — артериальная гипертензия, АО — абдоминальное ожирение, БА — бронхиальная астма, ЗНО — злокачественные новообразования, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, Ож — ожирение, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПЭС — психоэмоциональный стресс, РА — ревматоидный артрит, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ФР — фактор(-ы) риска, ХБ — хронический бронхит, ХС — холестерин, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ХС ЛВП — ХС липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — ХС липопротеинов низкой плотности, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации, PSS-10 — Perceived Stress Scale-10.

## Введение

Хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ), несмотря на усилия специалистов в области профилактики, занимают лидирующие позиции по уровню смертности в РФ<sup>1,2</sup>. Специалисты подчер-

кивают значение отягощенного анамнеза для прогноза и обращают внимание на комплексный подход к решению проблемы преждевременной смерти для лиц с несколькими ХНИЗ в анамнезе [1]. В частности, нарушение психологического благополучия у лиц с ХНИЗ повышает риск худшего прогноза, что еще больше поддерживает психоэмоциональное напряжение. В отечественном исследовании КООРДИНАТА (Клинико-эпидемиологическая

<sup>1</sup> Демографический ежегодник России. 2023: Стат.сб./Росстат. М., 2023. 256 с.

<sup>2</sup> Noncommunicable diseases progress monitor 2022. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- Психоэмоциональный стресс (ПЭС) демонстрирует связь с хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ).
- Оценка в популяции России уровня и распространенности ПЭС у лиц с разными группами ХНИЗ остается малоизученной проблемой.

#### Что добавляют результаты исследования?

- Уровень ПЭС у всей выборки варьируется от 15,0 баллов (наличие инфаркта миокарда) до 16,6 баллов (наличие ревматоидного артрита).
- Более четверти мужчин с ишемической болезнью сердца (25,8%), острым нарушением мозгового кровообращения в анамнезе (26,4%) испытывали высокий уровень ПЭС, среди женщин с данными заболеваниями — 40,6%.
- В российской популяции для лиц с ХНИЗ характерны более высокие показатели ПЭС в сравнении с лицами без соответствующего заболевания, при этом для женщин как уровень, так и распространенность ПЭС выше, а перечень заболеваний, влияющих на состояние психологического благополучия, шире в сравнении с мужчинами.

### Key messages

#### What is already known about the subject?

- Stress demonstrates an association with noncommunicable diseases (NCDs).
- Assessment of the level and prevalence of stress in the Russian population in individuals with different groups of NCDs remains a poorly studied problem.

#### What might this study add?

- The stress level in the entire sample varies from 15,0 (myocardial infarction) to 16,6 (rheumatoid arthritis).
- More than a quarter of men with coronary artery disease (25,8%), prior cerebrovascular accidents (26,4%) experienced a high level of stress, while women with these diseases — 40,6%.
- In the Russian population, people with NCDs diseases are characterized by higher stress rates compared to people without the corresponding disease; for women, both the level and prevalence of stress are higher, and the list of diseases affecting the mental well-being is wider compared to men.

Программа изучения депрессии в кардиологической практике: у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца), охватившем пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) из >30 регионов РФ, была выявлена негативная роль тревожных и/или депрессивных состояний у больных артериальной гипертензией (АГ)/ишемической болезнью сердца (ИБС) в ухудшении прогноза [2]. Аналогичные результаты были получены и в российском исследовании КОМЕТА (Клинико-эпидемиологическая программа изучения психосоциальных факторов риска в кардиологической практике у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца), схожем по своему дизайну [3]. В отношении психоэмоционального стресса (ПЭС), значимого фактора риска (ФР) ХНИЗ, результаты современных исследований подчеркивают его значение в риске развития как ССЗ [4, 5], так и злокачественных новообразований (ЗНО), сахарного диабета (СД) 2 типа и хронических болезней органов дыхания [6]. В то же время ПЭС оказывает существенный вклад в риск развития неблагоприятных исходов у лиц с мультиморбидностью [7]. Для совершенствования профилактических стратегий необходимо оценить на популяционном уровне психологическое состояние лиц с отягощенным анамнезом, в частности, с имеющимися различными неинфекционными заболеваниями. Не-

смотря на то, что ПЭС изучается специалистами давно, его анализ у лиц с разными ХНИЗ на популяционном уровне в России остается малоизученной проблемой.

Цель исследования — определить уровень и распространенность ПЭС у лиц с ХНИЗ.

### Материал и методы

В анализ вошли данные обследования представительных выборок населения 25–64 лет 17 регионов РФ (Волгоградская, Вологодская, Воронежская, Ивановская, Кемеровская области; Краснодарский, Красноярский края; республика Карелия; Омская, Оренбургская области; Приморский край; республика Северная Осетия — Алания; Рязанская, Самарская области; Санкт-Петербург; Томская, Тюменская области), выполненного в 2012–2014 гг и 2017 г в рамках одномоментных исследований ЭССЕ-РФ (2012–2014 гг) и ЭССЕ-РФ2 (2017 г) (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации) и при организационно-методической поддержке ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России. Отклик в исследовании превысил 70%. Исследование получило одобрение Независимого этического комитета ФГБУ "ГНИЦ ПМ" (в настоящее время — ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России). Каждый участник подписал информированное согласие на участие в обследовании. Исследовательские команды из каждого региона были обучены правилам заполнения вопросника, проведению инструментальных измерений и процессингу биоматериала. Каждый регион-участник

Таблица 1

Средние значения ПЭС ( $M \pm SD$ ) в российской популяции  
в зависимости от ХНИЗ в регионах-участниках ЭССЕ-РФ и ЭССЕ-РФ2

Показатель	Вся выборка	Мужчины	Женщины	p-значение для сравнения по полу	Мужчины, n	Женщины, n
<b>АГ</b>						
Да	15,1±6,4	13,8±6,2	16,0±6,4	<0,001	5504	7828
Нет	14,9±6,3*	13,7±6,1	15,6±6,3 <sup>†</sup>	<0,001	5658	8845
<b>ИМ</b>						
Да	15,0±6,3	14,0±6,2	17,0±6,1	<0,001	456	201
Нет	14,9±6,4	13,7±6,2	15,7±6,3*	<0,001	10754	16534
<b>ИБС</b>						
Да	16,5±6,5	14,7±6,4	17,6±6,2	<0,001	1035	1760
Нет	14,8±6,3 <sup>†</sup>	13,6±6,1 <sup>†</sup>	15,5±6,3 <sup>†</sup>	<0,001	10175	14973
<b>ОНМК</b>						
Да	16,3±6,6	15,1±6,5	17,2±6,6	<0,001	250	320
Нет	14,9±6,3 <sup>†</sup>	13,7±6,2 <sup>†</sup>	15,7±6,3 <sup>†</sup>	<0,001	10960	16415
<b>Нарушение сердечного ритма (аритмия)</b>						
Да	16,3±6,4	14,6±6,3	17,0±6,3	<0,001	1686	3848
Нет	14,6±6,3 <sup>†</sup>	13,6±6,1 <sup>†</sup>	15,4±6,3 <sup>†</sup>	<0,001	9524	12888
<b>СД 2 типа</b>						
Да	15,8±6,7	14,1±6,3	16,7±6,7	<0,001	454	919
Нет	14,9±6,3 <sup>†</sup>	13,7±6,2	15,7±6,3 <sup>†</sup>	<0,001	10750	15806
<b>ЗНО</b>						
Да	16,5±6,4	14,4±6,2	17,0±6,4	<0,001	184	785
Нет	14,9±6,3 <sup>†</sup>	13,7±6,2	15,7±6,3 <sup>†</sup>	<0,001	11026	15950
<b>БА</b>						
Да	15,5±6,3	14,6±6,2	16,0±6,3	<0,001	358	626
Нет	14,9±6,4*	13,7±6,2*	15,7±6,3	<0,001	10851	16109
<b>ХБ</b>						
Да	15,9±6,4	14,4±6,3	16,8±6,4	<0,001	1501	2554
Нет	14,8±6,3 <sup>†</sup>	13,6±6,1 <sup>†</sup>	15,6±6,3 <sup>†</sup>	<0,001	9708	14180
<b>Ож</b>						
Да	15,2±6,3	13,8±6,2	16,0±6,3	<0,001	3071	5879
Нет	14,8±6,3 <sup>†</sup>	13,7±6,1	15,6±6,4*	<0,001	8052	10731
<b>АО</b>						
Да	15,4±6,4	13,7±6,3	16,0±6,4	<0,001	2822	7296
Нет	14,7±6,3 <sup>†</sup>	13,8±6,1	15,6±6,3 <sup>†</sup>	<0,001	8349	9360
<b>РА</b>						
Да	16,6±6,6	15,1±6,4	17,1±6,6	<0,001	407	1337
Нет	14,8±6,3 <sup>†</sup>	13,7±6,1 <sup>†</sup>	15,6±6,3 <sup>†</sup>	<0,001	10803	15398

Примечание: \* —  $p < 0,05$  при сравнении групп внутри данной категории; <sup>†</sup> —  $p < 0,001$  при сравнении групп внутри данной категории; АГ — артериальная гипертензия, АО — абдоминальное ожирение, БА — бронхиальная астма, ЗНО — злокачественные новообразования, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, Ож — ожирение, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПЭС — психоэмоциональный стресс, РА — ревматоидный артрит, СД — сахарный диабет, ХБ — хронический бронхит, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания.

был обеспечен идентичным набором инструментария, оборудования и расходных материалов. Репрезентативная выборка была сформирована на базе лечебно-профилактических учреждений по территориальному принципу по методу Киша, особенности формирования выборки были детально описаны ранее [8, 9]. Итоговая выборка составила 27 950 человек. Для исследования был разработан единый стандартный вопросник, сформированный по модульному принципу, детально описанный в Протоколе исследования [8].

Для настоящей работы использовались сведения о наличии/отсутствии ХНИЗ у участников исследования. Наличие заболеваний регистрировалось по положительному ответу на вопрос: "Говорил ли Вам когда-нибудь врач, что у Вас имеются/имелись следующие заболевания?". АГ определялась при уровне систолического артериального давления  $\geq 140$  мм рт.ст. и/или диастолического артериального давления  $\geq 90$  мм рт.ст., и/или если участник исследования сообщал о приеме антигипертензивных препаратов. Ожирению (Ож) соответствовал ин-

Таблица 2

Средние значения ПЭС ( $M \pm SD$ ) в российской популяции в зависимости от биохимических показателей в регионах-участниках ЭССЕ-РФ и ЭССЕ-РФ2

Показатель	Вся выборка	Мужчины	Женщины	p-значение для сравнения по полу	Мужчины, n	Женщины, n
Уровень общего ХС						
$\geq 5,0$ ммоль/л	15,0 $\pm$ 6,4	13,8 $\pm$ 6,2	15,8 $\pm$ 6,4	<0,001	6191	10320
<5,0 ммоль/л	14,9 $\pm$ 6,3*	13,6 $\pm$ 6,2	15,8 $\pm$ 6,3	<0,001	4565	6096
Уровень ХС ЛНП						
$\geq 3,0$ ммоль/л	14,9 $\pm$ 6,4	13,8 $\pm$ 6,2	15,7 $\pm$ 6,4	<0,001	6531	10127
<3,0 ммоль/л	15,0 $\pm$ 6,3	13,7 $\pm$ 6,1	15,9 $\pm$ 6,3	<0,001	4159	6235
Уровень ХС ЛВП						
$\geq 1,0/1,2$ ммоль/л	14,9 $\pm$ 6,4	13,7 $\pm$ 6,2	15,7 $\pm$ 6,4	<0,001	9047	13168
<1,0/1,2 ммоль/л	15,4 $\pm$ 6,3 <sup>†</sup>	13,8 $\pm$ 6,2	16,2 $\pm$ 6,2 <sup>†</sup>	<0,001	1708	3248
Уровень ТГ						
$\geq 1,7$ ммоль/л	15,0 $\pm$ 6,4	13,8 $\pm$ 6,3	16,0 $\pm$ 6,3	<0,001	3245	3910
<1,7 ммоль/л	14,9 $\pm$ 6,4	13,7 $\pm$ 6,1	15,7 $\pm$ 6,4*	<0,001	7511	12505

Примечание: \* —  $p < 0,05$  при сравнении групп внутри данной категории; <sup>†</sup> —  $p < 0,001$  при сравнении групп внутри данной категории; ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ПЭС — психоэмоциональный стресс, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин.

декс массы тела  $\geq 30,0$  кг/м<sup>2</sup>, абдоминальному Ож (АО) — окружность талии у мужчин  $\geq 102$  см, у женщин  $\geq 88$  см. Перечень включенных ХНИЗ: АГ, инфаркт миокарда (ИМ), ИБС, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), нарушение сердечного ритма (аритмия), СД 2 типа, ЗНО, бронхиальная астма (БА), хронический бронхит (ХБ), Ож, АО, ревматоидный артрит (РА). Для настоящей работы в анализ также включен липидный профиль с определением уровня общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП), триглицеридов (ТГ). Взятие крови выполнено из локтевой вены натощак после 12 ч голодания. Биохимические показатели определяли на автоанализаторе Abbott Architect с8000 с использованием диагностических наборов фирмы "Abbott Diagnostic" (США). Психоэмоциональный стресс (ПЭС) оценивался по "Шкале воспринимаемого стресса-10" (Perceived Stress Scale-10, PSS-10) — международной шкале, состоящей из 10 вопросов, позволяющих оценить за последний месяц (30 дней) восприятие психоэмоционального напряжения и противостояние ему [10]. Максимальное количество баллов — 40, минимальное — 0. Уровни ПЭС выбраны как: низкий уровень — 0-11 баллов, средний уровень — 12-19 баллов, высокий уровень — 20-40 баллов. Отрезные значения "12" и "20" соответствовали 30-му и 74-му перцентилю в общей популяции. Высокий уровень (20-40 баллов) соответствовал верхнему квартилю в общей популяции. В исследовании Tavalacci MP, et al. в качестве отрезного значения для высокого уровня ПЭС тоже выбран верхний квартиль изучаемой выборки [11].

**Статистический анализ.** Выполнен с помощью языка статистического программирования R (версия 4.2). Количественные переменные описаны средним и стандартным отклонением ( $M \pm SD$ ). Качественные показатели описаны относительными частотами в процентах. Оценка различий между независимыми группами для непрерывных показателей проводилась при помощи критерия

Манна-Уитни, для дискретных — при помощи точного теста Фишера. Значимость различий для всех проверяемых гипотез устанавливали на уровне  $p < 0,05$ .

Работа выполнена в рамках государственных заданий: "Факторы риска ХНИЗ, их значение для прогноза здоровья населения различных возрастных групп лет в некоторых регионах РФ. Оценка влияния на заболеваемость и смертность (популяционное исследование)" (Регистрационный номер: АААА-А20-120013090086-0) и "Моделирование риска хронических неинфекционных заболеваний/сердечно-сосудистых заболеваний на основе российских проспективных популяционных исследований" (Регистрационный номер: 124013100902-3).

## Результаты

Характеристика уровня ПЭС в зависимости от особенностей респондентов представлена в таблице 1. Уровень ПЭС в РФ варьируется от 15,1 баллов при наличии ИМ в анамнезе до 16,6 баллов при наличии РА. В общей выборке у лиц с АГ, ИБС, ОНМК, аритмией, СД 2 типа, ЗНО, БА и ХБ, а также Ож, АО и РА в анамнезе был характерен статистически значимо больший уровень ПЭС в сравнении с лицами без соответствующего заболевания. В отношении липидного профиля только у лиц с повышенным уровнем общего ХС и сниженным уровнем ХС ЛВП отмечалось большее психоэмоциональное напряжение (таблица 2).

При оценке гендерных особенностей отмечены следующие закономерности. Среди мужчин более высокий уровень ПЭС выявлен при наличии в анамнезе ИБС, ОНМК, аритмии, БА, ХБ и РА. Для женщин наличие в анамнезе любого ХНИЗ за исключением БА, а также наличие нарушений липидного профиля (снижение содержания в крови

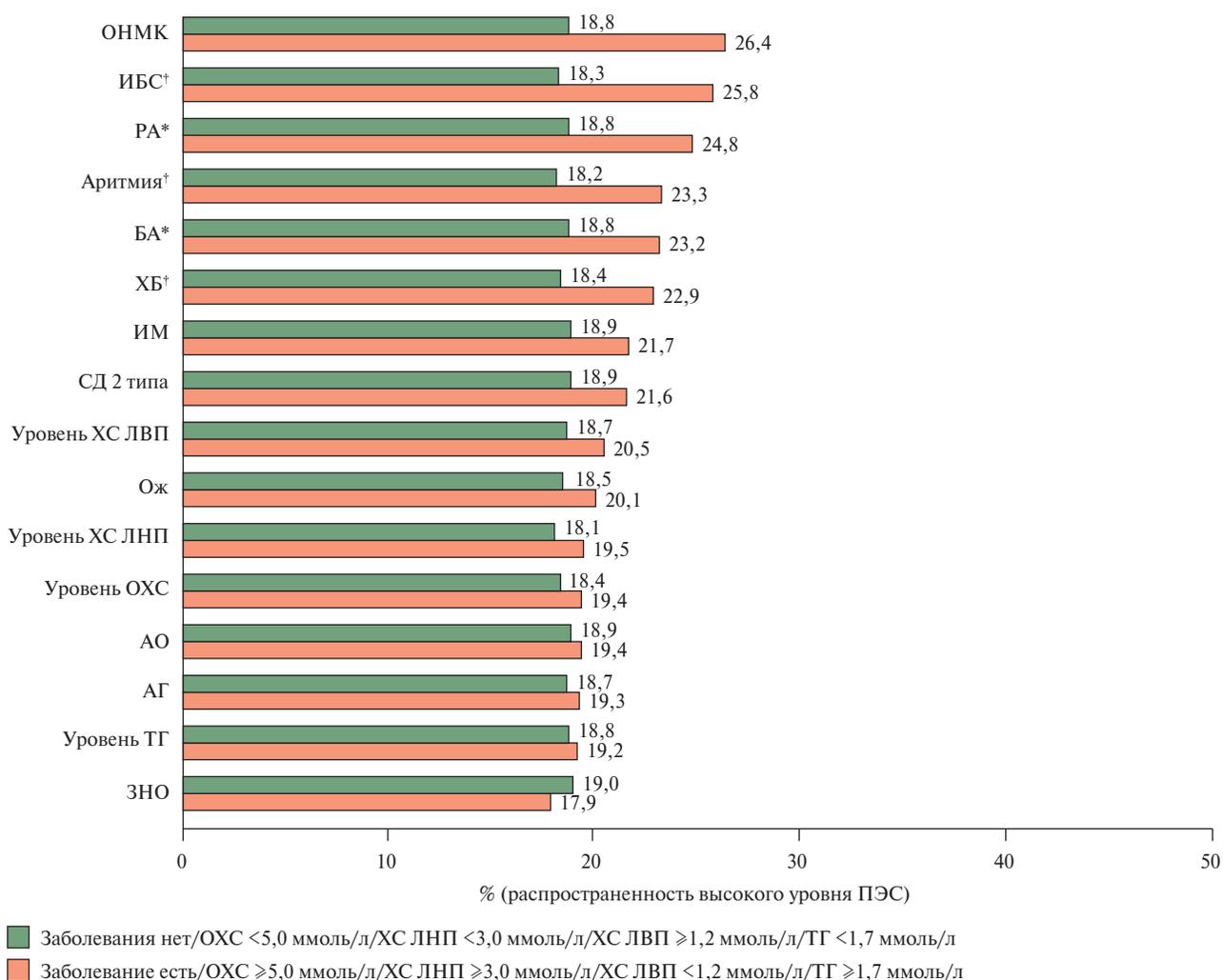


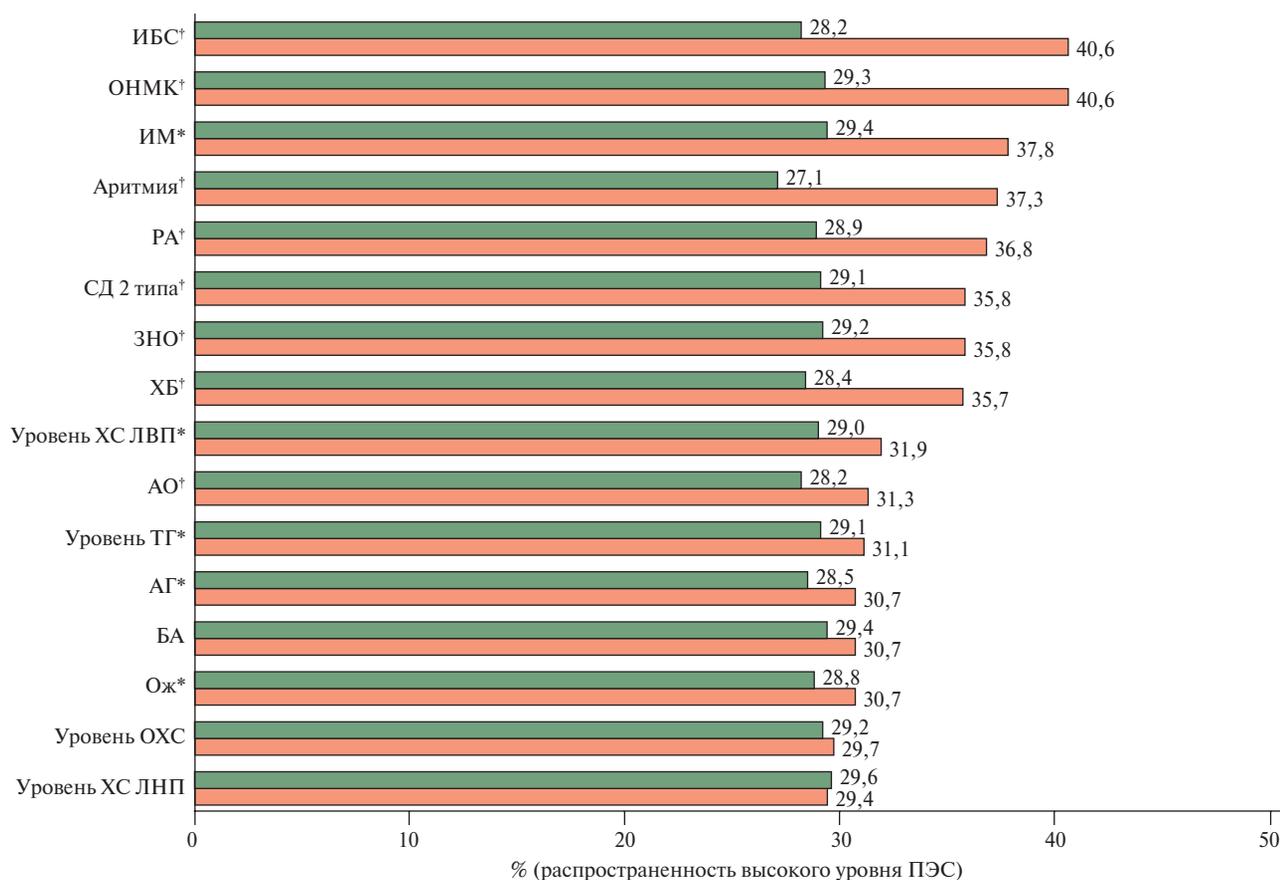
Рис. 1 Распространенность (%) высокого уровня ПЭС у мужчин в зависимости от анамнеза в российской популяции по данным ЭССЕ-РФ и ЭССЕ-РФ2.

Примечание: \* —  $p < 0,05$  при сравнении групп внутри данной категории; † —  $p < 0,001$  при сравнении групп внутри данной категории; АГ — артериальная гипертензия, АО — абдоминальное ожирение, БА — бронхиальная астма, ЗНО — злокачественные новообразования, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, Ож — ожирение, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОХС — общий холестерин, ПЭС — психоэмоциональный стресс, РА — ревматоидный артрит, СД — сахарный диабет, ТГ — триглицериды, ХБ — хронический бронхит, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

ХС ЛВП, повышение содержания ТГ) ассоциировано со статистически значимым повышением уровня ПЭС. При этом для женщин характерны более высокие показатели ПЭС в каждой изучаемой категории.

На рисунках 1 и 2 представлена распространенность высокого уровня ПЭС (%) в подвыборках лиц с ХНИЗ, показатели распространенности расположены в порядке убывания. Оценка распространенности (%) высокого уровня ПЭС позволила выявить аналогичные абсолютным значениям (баллы) ПЭС тенденции как среди мужчин (рисунок 1), так и среди женщин (рисунок 2). Обращают на себя внимание значимые различия в частоте высокого уровня ПЭС среди мужчин с заболеваниями в категориях

ИБС, ОНМК, аритмия, БА, ХБ, РА и мужчин без соответствующего ХНИЗ в каждой группе. В остальных случаях значимых различий по частоте высокого уровня ПЭС не выявлено. В отношении женщин обнаружены значимые различия при сравнении частоты высокого уровня ПЭС у участниц с АГ, ИБС, ИМ, ОНМК, аритмией, СД 2 типа, ЗНО, ХБ, РА, а также с Ож, АО, сниженным уровнем ХС ЛВП, но повышенным уровнем ТГ в анамнезе. Примечательно, что при наличии ИБС, ОНМК в анамнезе как у мужчин, так и у женщин отмечается наиболее высокая распространенность ПЭС. При этом для женщин характерна более высокая распространенность ПЭС (%) в сравнении с мужчинами для каждой категории заболевания.



■ Заболевания нет/ОХС <5,0 ммоль/л/ХС ЛНП <3,0 ммоль/л/ХС ЛВП ≥1,2 ммоль/л/ТГ <1,7 ммоль/л  
 ■ Заболевания есть/ОХС ≥5,0 ммоль/л/ХС ЛНП ≥3,0 ммоль/л/ХС ЛВП <1,2 ммоль/л/ТГ ≥1,7 ммоль/л

Рис. 2 Распространенность (%) высокого уровня ПЭС у женщин в зависимости от анамнеза в российской популяции по данным ЭССЕ-РФ и ЭССЕ-РФ2.

Примечание: \* —  $p < 0,05$  при сравнении групп внутри данной категории; † —  $p < 0,001$  при сравнении групп внутри данной категории; АГ — артериальная гипертензия, АО — абдоминальное ожирение, БА — бронхиальная астма, ЗНО — злокачественные новообразования, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, Ож — ожирение, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОХС — общий холестерин, ПЭС — психоэмоциональный стресс, РА — ревматоидный артрит, СД — сахарный диабет, ТГ — триглицериды, ХБ — хронический бронхит, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

## Обсуждение

Проведенное нами исследование позволило выявить значимо худшее психологическое состояние у лиц с отдельными ХНИЗ, включая ССЗ, ЗНО, СД 2 типа, ХБ, БА, РА, Ож, АО. Подобная тенденция обнаружена как среди мужчин, так и среди женщин. Аналогичные результаты были получены и при анализе распространенности высокого уровня ПЭС в зависимости от анамнеза участников исследования. Полученные нами данные согласуются с результатами исследования World Health Survey (2002-2004), охватившего >200 тыс. участников из 44 стран, включая Россию. Так, в объединенном анализе было выявлено худшее психологическое состояние среди лиц со стенокардией, СД, БА, РА [12]. В другом крупном исследовании Study on Global Ageing and Adult Health, включившем в себя участников >50 лет из Китая, Ганы, Индии, Мексики, Южно-Африканской Республики, а также из

России, были выявлены несколько иные тенденции. Так, ПЭС для России значимо ассоциировался с СД, БА, хронической обструктивной болезнью легких, исключая АГ, стенокардию, ОНМК, Ож, РА. При этом АГ и Ож оказались несвязанными с ПЭС ни в одной из анализируемых стран [13].

Обращает на себя внимание тот факт, что самая большая распространенность ПЭС в нашем исследовании наблюдалась среди лиц с ИБС, ОНМК в анамнезе. Подобные результаты характерны как для мужчин (25,8 и 26,4%), так и для женщин (40,6 и 40,6%). ИБС и ОНМК — ССЗ, играющие важную роль в нарушении психоэмоционального благополучия.

Несмотря на актуальность детекции ПЭС на популяционном уровне, проведение эпидемиологических исследований сопряжено со значительными финансовыми и трудовыми затратами, поэтому такие работы в масштабах страны единичны. Большинство

исследований, оценивающих влияние ХНИЗ на психологический статус, проводятся в ограниченных группах пациентов амбулаторного или стационарного профиля. Так, в обзорной работе Великанова А.А. и др., охватившей результаты современных исследований психоэмоциональной сферы пациентов с ИБС, подчеркивается, что наличие ИБС — психотравмирующий фактор, связанный с риском ухудшения состояния, снижением качества жизни, риском наступления жизнеугрожающего "коронарного события". При этом для женщин с ИБС характерна большая подверженность нарушениям психоэмоциональной сферы, включая депрессивные и тревожные состояния [14]. В систематическом обзоре Zhang S, et al., направленном на изучение психологических особенностей лиц с ОНМК, также подчеркивается психологическая уязвимость лиц после перенесенного события [15]. Наличие ХБ в анамнезе также было сопряжено с худшим психоэмоциональным состоянием как у мужчин, так и у женщин. Ряд исследований подчеркивают личностную тревожность пациентов с ХБ [16], а также большую распространенность среди них психоэмоциональных нарушений (тревога, депрессия) [17]. РА — другое хроническое рецидивирующее заболевание, которое существенно влияет на психологическое здоровье, что связано со снижением физической активности и ограничением социальной роли в обществе, наличием болевого синдрома [18]. Настоящий анализ также показал высокий уровень и частоту ПЭС при наличии РА как у женщин, так и у мужчин. Рядом авторов подчеркивается связь ПЭС и иных ССЗ, включая АГ, перенесенный ИМ и аритмию. В метаанализе Liu MY, et al. было определено, что ПЭС был связан с повышенным риском развития АГ (отношение шансов (OR — odds ratio) = 2,40, 95% ДИ: 1,65-3,49), а у пациентов с АГ психоэмоциональное напряжение встречалось чаще, чем у пациентов с нормальным артериальным давлением (OR=2,69, 95% ДИ: 2,32-3,11) [19]. Исследователи также обращают внимание медицинских специалистов на проблему психологического статуса лиц после перенесенного ИМ [20, 21] и лиц с нарушением сердечного ритма [22]. Примечательно, что в настоящем исследовании у женщин с АГ, ИМ в анамнезе в отличие от мужчин отмечался значимо больший уровень ПЭС и большая его распространенность (%) в сравнении с участницами без данных заболеваний. Аналогичные результаты получены и в отношении других ХНИЗ — СД 2 типа и ЗНО. В литературе подчеркиваются особенности психофизиологических реакций женского организма [23], а также большая уязвимость в социальном плане именно женщин с учетом большей распространенности ФР ХНИЗ и самих ХНИЗ [24], что может влиять на снижение качества жизни и объяснять ухудшение их психологического состояния. Более

того, играет роль и восприятие стрессоров в повседневной жизни. Так, в исследовании Головей Л.А. и др. самое большое число стрессоров у женщин было обнаружено в сфере самочувствия [25]. В китайском исследовании среди лиц >60 лет наличие заболеваний в анамнезе сильнее ассоциировалось с ПЭС (оценка по шкале DASS-21 (Depression, Anxiety, and Stress Scale-21) именно у женщин [26]. Тем не менее, проблема связи психологического и соматического здоровья в аспекте половых различий сложна и неоднозначна, важно учитывать адаптационные возможности организма, что требует дальнейшего всестороннего изучения [27]. При анализе других состояний и заболеваний, обнаружено, что в отличие от мужчин, для психологического благополучия женщин значимую роль играет и наличие Ож/АО в анамнезе. В соответствии с современными данными, Ож и АО — состояния, которые требуют комплексного клиничко-психологического подхода [28], поскольку неудовлетворенность своей внешностью и общественная стигматизация формируют негативную самооценку, что в конечном итоге приводит к ПЭС, тревожным и депрессивным расстройствам [29]. Для женщин данная проблема стоит особенно остро, поскольку Ож негативно влияет на их репродуктивное здоровье, что дополнительно приводит к нарушению психологического статуса [28]. Обращаясь к биохимическим параметрам крови, мы обнаружили, что более высокая распространенность ПЭС при нарушении липидного профиля была характерна для женщин. Имеется ряд исследований, демонстрирующих связь ПЭС и изменений уровня липидов в составе липопротеинов [30], тем не менее необходимо продолжить изучение данной проблемы с учетом широкого перечня ФР ХНИЗ.

Важно отметить, что "расширение практики выявления ФР и их коррекция, а также пропаганда здорового образа жизни медицинскими работниками" — одно из направлений решения задач "Стратегии формирования здорового образа жизни населения, профилактики и контроля неинфекционных заболеваний на период до 2025 года", утвержденной Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 января 2020г № 8<sup>3</sup>. В документе подчеркивается, что на современном этапе "...Широкое распространение среди населения приобретают психосоматические заболевания, в развитии и течении которых существенная роль также принадлежит психологическим факторам, недостаточной стрессоустойчивости, длительному психоэмоциональному напряжению", поэтому "разработка и реализация мер по укреплению психического здо-

<sup>3</sup> Приказ Минздрава России от 15 января 2020г № 8 "Об утверждении Стратегии формирования здорового образа жизни населения, профилактики и контроля неинфекционных заболеваний на период до 2025 года". Ссылка активна на 09.08.2024. <https://docs.cntd.ru/document/564215449/titles/6540IN>.

ровья...", "повышение доступности психологической и психотерапевтической помощи", а также "улучшение выявляемости и профилактики депрессивных, тревожных и постстрессовых расстройств" — ключевые направления профилактики и контроля ХНИЗ. Можно отметить, что включение психометрической оценки ПЭС с точки зрения организации медицинской помощи населению на всех звеньях здравоохранения с последующей психологической поддержкой при необходимости у медицинских психологов и врачей-психотерапевтов — перспективный шаг, открывающий возможности для продления трудоспособной жизни, минимизации рецидивов заболеваний и повышения качества жизни [31]. Психометрическая диагностика — удобный и простой способ выявления отклонений в состоянии психологического благополучия. Широкое использование валидированного вопросника "Шкала воспринимаемого стресса" (Perceived Stress Scale-10, PSS-10) в странах Азии, Европы и США демонстрирует универсальность и доступность метода оценки психоэмоционального напряжения [32-35], а валидация русскоязычной версии PSS-10 подчеркивает ее достаточные психометрические свойства [36].

Обращаясь к проблеме профилактики ПЭС, к сожалению, мы отмечаем отсутствие универсальных алгоритмов скрининга данного ФР для российского населения. Несмотря на то, что негативное влияние ПЭС признается многими отечественными авторами, и ранее были подготовлены Методические рекомендации для терапевтов в отношении внедрения оценки психоэмоциональных ФР, включая ПЭС, и психологической помощи населению в первичном амбулаторном звене здравоохранения [37], его диагностика в рамках профилактических мероприятий на законодательном уровне прописана недостаточно<sup>4</sup> и в большей степени относится к работе Центров здоровья и Центров общественного здоровья и медицинской профилактики<sup>5</sup>.

**Ограничения исследования.** Включение в анализ лиц 17 субъектов РФ (одномоментный дизайн

исследования ЭССЕ-РФ и ЭССЕ-РФ2) с исключением лиц, ведущих асоциальный образ жизни, а также тяжелых больных/нетранспортабельных, т.к. сбор данных на дому не был предусмотрен. Анамнез ХНИЗ, за исключением АГ, Ож и АО, собирался со слов респондентов и не валидировался подтверждением медицинской документации либо обследованием, что могло повлечь за собой вероятность возникновения ошибки. В настоящей работе при анализе ПЭС у лиц с ХНИЗ не учитывались ФР ХНИЗ (социально-демографические, поведенческие и биологические), кроме пола. Одномоментный дизайн исследования не позволяет определить направление причинно-следственной связи.

## Заключение

Проведенное популяционное исследование ЭССЕ-РФ и ЭССЕ-РФ2 позволило определить особенности ПЭС у лиц с разными ХНИЗ. Наличие каждого ХНИЗ в анамнезе, кроме ИМ, характеризовалось более высоким уровнем ПЭС в сравнении с отсутствием соответствующего заболевания. Для женщин уровень и распространенность ПЭС выше в сравнении с мужчинами, а перечень заболеваний, влияющих на состояние психологического благополучия, шире. В дальнейшем мы рекомендуем обратить внимание медицинского сообщества на проблему ПЭС и активно включать его оценку и коррекцию в систему популяционных профилактических мероприятий, а также в этапы диагностики и лечения лиц с отдельными ХНИЗ, что повысит приверженность терапии и будет способствовать улучшению качества жизни населения.

**Благодарности.** Выражаем благодарность руководителям и ответственным исполнителям в регионах России, без которых невозможно было бы проведение исследования.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье. Работа выполнена в рамках госзаданий: 1) Факторы риска ХНИЗ, их значение для прогноза здоровья населения различных возрастных групп лет в некоторых регионах РФ. Оценка влияния на заболеваемость и смертность (популяционное исследование); № госрегистрации: АААА-А20-120013090086-0; 2) Моделирование риска хронических неинфекционных заболеваний/сердечно-сосудистых заболеваний на основе российских проспективных популяционных исследований; № госрегистрации: 124013100902-3.

## Литература/References

1. Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. Comorbidity of patients with noncommunicable diseases in general practice. Eurasian guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention.

2024;23(3):3696. (In Russ.) Драпкина О. М., Концевая А. В., Калинина А. М. и др. Коморбидность пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями в практике врача-

- терапевта. Евразийское руководство. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(3):3696. doi:10.15829/1728-8800-2024-3696.
2. Chazov EI, Oganov RG, Pogosova GV, et al. Clinical-Epidemiological Program of the Study of Depression in Cardiological Practice in Patients With Arterial Hypertension and Ischemic Heart Disease (COORDINATA). *Kardiologiya*. 2007;3:28-37. (In Russ.) Чазов Е.И., Оганов Р.Г., Погосова Г.В. и др. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): результаты многоцентрового исследования. *Кардиология*. 2007;3:28-37.
  3. Pogosova NV, Boytsov SA, Oganov RG, et al. Clinical-Epidemiological Program of Studying Psychosocial Risk Factors in Cardiological Practice in Patients With Arterial Hypertension and Ischemic Heart Disease: First Results of a Multicenter Study in Russia. *Kardiologiya*. 2018;58(9):47-58. (In Russ.) Погосова Н.В., Бойцов С.А., Оганов Р.Г. и др. Клинико-эпидемиологическая программа изучения психосоциальных факторов риска в кардиологической практике у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КОМЕТА): первые результаты российского многоцентрового исследования. *Кардиология*. 2018;58(9):47-58. doi:10.18087/cardio.2018.9.10171.
  4. Gafarov VV, Gromova EA, Panov DO, et al. Effect of stress at work on the risk of cardiovascular diseases among the population of 25-64 years in Russia/Siberia (WHO program "MONICA-psychosocial"). *Therapeutic Archive*. 2019;91(1):13-18. (In Russ.) Гафаров В.В., Громова Е.А., Панов Д.О. и др. Влияние стресса на работе на риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний среди населения 25–64 лет в России/Сибири (программа ВОЗ "MONICA-психосоциальная"). *Терапевтический архив*. 2019;91(1):13-18. doi:10.26442/00403660.2019.01.000022.
  5. Gromova EA, Gagulin IV, Gafarova AV, et al. Gender differences in the risk profile of arterial hypertension in the general population with family stress in Russia/Siberia (WHO MONICA-psychosocial program). *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018;7(4):41-50. (In Russ.) Громова Е.А., Гагулин И.В., Гафарова А.В. и др. Гендерные особенности риска развития артериальной гипертензии у населения со стрессом в семье в России/Сибири (программа ВОЗ "MONICA-психосоциальная"). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018;7(4):41-50. doi:10.17802/2306-1278-2018-7-4-41-50.
  6. Gomanova LI, Balanova YuA, Evstifeeva SE, et al. Psychoemotional stress as a risk factor for the development of noncommunicable diseases. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2023;26(8):114-20. (In Russ.) Гоманова Л.И., Баланова Ю.А., Евстифеева С.Е. и др. Психоэмоциональный стресс как фактор риска развития хронических неинфекционных заболеваний. *Профилактическая медицина*. 2023;26(8):114-20. doi:10.17116/profmed202326081114.
  7. Prior A, Fenger-Grøn M, Larsen KK, et al. The Association Between Perceived Stress and Mortality Among People With Multimorbidity: A Prospective Population-Based Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 2016;184(3):199-210. doi:10.1093/aje/kwv324.
  8. Scientific Organizing Committee of the ESSE-RF. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2013;16(6):25-34. (In Russ.) Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. *Профилактическая медицина*. 2013;16(6):25-34.
  9. Balanova YuA, Gomanova LI, Evstifeeva SE, et al. Epidemiological monitoring of risk factors for chronic noncommunicable diseases at the regional level: the main aspects of the organization and conduct of the study. Educational and methodical manual. M.: ROPNIZ, LLC "Silicea-Polygraph", 2023. p. 92. (In Russ.) Баланова Ю.А., Гоманова Л.И., Евстифеева С.Е. и др. Эпидемиологический мониторинг факторов риска хронических неинфекционных заболеваний на региональном уровне: основные аспекты организации и проведения исследования. Учебно-методическое пособие. М.: РОПНИЗ, ООО "Силицея-Полиграф", 2023. p. 92. ISBN: 978-5-6051340-5-3. doi:10.15829/ROPNIZ-b2-2024.
  10. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav*. 1983;24(4):385-96.
  11. Tavalacci MP, Ladner J, Grigioni S, et al. Prevalence and association of perceived stress, substance use and behavioral addictions: a cross-sectional study among university students in France, 2009-2011. *BMC Public Health*. 2013;13:724. doi:10.1186/1471-2458-13-724.
  12. Vancampfort D, Koyanagi A, Ward PB, et al. Perceived Stress and Its Relationship With Chronic Medical Conditions and Multimorbidity Among 229,293 Community-Dwelling Adults in 44 Low- and Middle-Income Countries. *Am J Epidemiol*. 2017;186(8):979-89. doi:10.1093/aje/kwx159.
  13. Stubbs B, Vancampfort D, Veronese N, et al. Multimorbidity and perceived stress: a population-based cross-sectional study among older adults across six low- and middle-income countries. *Maturitas*. 2018;107:84-91. doi:10.1016/j.maturitas.2017.10.007.
  14. Velikanov AA, Stoljarova AA, Kruglova NE, et al. Psychoemotional Features in Patients with Coronary Heart Disease: Literature Review. *Psychology. Psychophysiology*. 2020;13(1):23-33. (In Russ.) Великанов А.А., Столярова А.А., Круглова Н.Е. и др. Особенности психоэмоциональной сферы пациентов с ишемической болезнью сердца: обзор исследований. *Психология. Психофизиология*. 2020;13(1):23-33. doi:10.14529/jpps200103.
  15. Zhang S, Yuan Y, Zhuang W, et al. Contributing Factors and Induced Outcomes of Psychological Stress Response in Stroke Survivors: A Systematic Review. *Front. Neurol*. 2022;13:843055. doi:10.3389/fneur.2022.843055.
  16. Sokolov AV, Artemova NM. Clinical-functional characteristics of the state of the central nervous system and peculiarities of psychological condition of patients with chronic bronchitis. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2003;1-2:28-33. (In Russ.) Соколов А.В., Артемова Н.М. Клинико-функциональная характеристика состояния центральной нервной системы и особенности психологического статуса у больных хроническим бронхитом. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2003;1-2:28-33.
  17. DE Miguel Díez J, Hernández Barrera V, Puente Maestu L, et al. Prevalence of anxiety and depression among chronic bronchitis patients and the associated factors. *Respirology*. 2011;16(7):1103-10. doi:10.1111/j.1440-1843.2011.02015.x.
  18. Kukshina AA, Vereshchagina DA, Kotelnikova AV, et al. The specific features of the psycho-emotional status and the application of psychotherapy for the rehabilitative treatment of the patients presenting with rheumatoid arthritis. *Problems of Balneology, Physiotherapy and Exercise Therapy*. 2017;94(3):54-61. (In Russ.) Кукшина А.А., Верещагина Д.А., Котельникова А.В. и др. Особенности психоэмоционального состояния и психотерапия в реабилитации больных ревматоидным артритом. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2017;94(3):54-61. doi:10.17116/kurort201794354-61.

19. Liu MY, Li N, Li WA, et al. Association between psychosocial stress and hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Res.* 2017;39(6):573-80. doi:10.1080/01616412.2017.1317904.
20. Volef BA, Ternovaia ES, Ermusheva AA, et al. Clinical and psychological aspects of patients' rehabilitation with myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery.* 2014;7(2):4-9. (In Russ.) Воель Б.А., Терновая Е.С., Ермушева А.А. и др. Клинико-психологические аспекты реабилитации больных инфарктом миокарда. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2014;7(2):4-9.
21. Arnold SV, Smolderen KG, Buchanan DM, et al. Perceived stress in myocardial infarction: long-term mortality and health status outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(18):1756-63. doi:10.1016/j.jacc.2012.06.044.
22. Neznanov NG, Lebedeva UV, Rida O, et al. The role and assessment of mental and emotional state in patients with arrhythmias. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2019;18(4):209-21. (In Russ.) Незнанов Н.Г., Лебедева У.Г., Петрова В.Б. и др. Роль и оценка психоэмоционального состояния у пациентов с нарушениями ритма сердца. *Бюллетень сибирской медицины.* 2019;18(4):209-21. doi:10.20538/1682-0363-2019-4-209-221.
23. Drapkina OM, Kim OT. Sex and gender differences in health and disease. Part II. Clinical and medical-social. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2023;22(12):3831. (In Russ.) Драпкина О.М., Ким О.Т. Половые и гендерные различия в здоровье и болезни. Часть II. Клиническая и медико-социальная. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2023; 22(12):3831. doi:10.15829/10.15829/1728-8800-2023-3831.
24. Onuchina YuS, Vorobyeva NM, Tkacheva ON, et al. The influence of gender differences on functional and cognitive status, physical health and the prevalence of changes indicating geriatric syndromes in people aged 60-64 years old. *Russian Journal of Geriatric Medicine.* 2020;(3):187-98. (In Russ.) Онучина Ю.С., Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. и др. Влияние гендерных различий на функциональный и когнитивный статус, состояние физического здоровья и распространенность изменений, указывающих на гериатрические синдромы, у лиц в возрасте 60-64 года. *Российский журнал гериатрической медицины.* 2020;(3):187-98. doi:10.37586/2686-8636-3-2020-187-198.
25. Golovey LA, Petrash MD, Strizhitskaya OY, et al. The Role of Psychological Well-Being and Life Satisfaction in Perception of Daily Stress. *Counseling Psychology and Psychotherapy.* 2018;26(4):8-26. (In Russ.) Головей Л.А., Петраш М.Д., Стрижицкая О.Ю. и др. Роль психологического благополучия и удовлетворенности жизнью в восприятии повседневных стрессоров. *Консультативная психология и психотерапия.* 2018;26(4):8-26. doi:10.17759/cpp.2018260402.
26. Lin H, Xiao S, Shi L, et al. Impact of Multimorbidity on Symptoms of Depression, Anxiety, and Stress in Older Adults: Is There a Sex Difference? *Front Psychol.* 2021;12:762310. doi:10.3389/fpsyg.2021.762310.
27. Kogan BM, Drozdov AZ, Dmitrieva TB. The mechanisms of development of somatic and psychopathological stress disorders (sexual and gender aspects). *Systemic psychology and sociology.* 2010;1(1):106-20. (In Russ.) Коган Б.М., Дроздов А.З., Дмитриева Т.В. Механизмы развития соматических и психопатологических стрессовых расстройств (половые и гендерные аспекты). *Системная психология и социология.* 2010;1(1):106-20.
28. Dedov II, Shestakova MV, Melnichenko GA, et al. Interdisciplinary clinical practice guidelines "Management of obesity and its comorbidities". *Obesity and metabolism.* 2021;18(1):5-99. (In Russ.) Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А. и др. Междисциплинарные клинические рекомендации "Лечение ожирения и коморбидных заболеваний". *Ожирение и метаболизм.* 2021;18(1):5-99. doi:10.14341/omet12714.
29. Kim OT, Dadaeva VA, Eliashevich SO, et al. Social stigmatization of obesity. *Russian Journal of Preventive Medicine.* 2022; 25(7):116-20. (In Russ.) Ким О.Т., Дадаева В.А., Елиашевич С.О. и др. Социальная стигматизация ожирения. *Профилактическая медицина.* 2022;25(7):116-20. doi:10.17116/profmed202225071116.
30. Tenk J, Mátrai P, Hegyi P, et al. Perceived stress correlates with visceral obesity and lipid parameters of the metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 2018;95:63-73. doi:10.1016/j.psyneuen.2018.05.014.
31. Orth-Gomér K, Schneiderman N, Wang HX, et al. Stress reduction prolongs life in women with coronary disease: the Stockholm Women's Intervention Trial for Coronary Heart Disease (SWITCHD). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2009;2(1):25-32. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.108.812859.
32. Jiang C, Ma H, Luo Y, et al. Validation of the Chinese version of the Perceived Stress Scale-10 integrating exploratory graph analysis and confirmatory factor analysis. *Gen Hosp Psychiatry.* 2023;84:194-202. doi:10.1016/j.genhosppsych.2023.07.008.
33. Klein EM, Brähler E, Dreier M, et al. The German version of the Perceived Stress Scale — psychometric characteristics in a representative German community sample. *BMC Psychiatry.* 2016;16:159. doi:10.1186/s12888-016-0875-9.
34. Lesage FX, Berjot S, Deschamps F. Psychometric properties of the French versions of the Perceived Stress Scale. *Int J Occup Med Environ Health.* 2012;25(2):178-84. doi:10.2478/S13382-012-0024-8.
35. Cohen S, Williamson G. Perceived stress in a probability sample of the United States. In: Spacapan S, Oskamp S, eds. *The Social Psychology of Health.* Newbury Park, CA: SAGE, 1988:31-67.
36. Ababkov VA, Barisnikova K, Vorontzova-Wenger OV, et al. Validation of the Russian Version of the Questionnaire "Scale of Perceived Stress-10". *Vestnik of Saint Petersburg University. Psychology.* 2016;2:6-15. (In Russ.) Абабков В.А., Барышникова К., Воронцова-Венгер О.В. и др. Валидизация русскоязычной версии опросника "Шкала воспринимаемого стресса-10". *Вестник Санкт-Петербургского университета. Психология.* 2016;2:6-15. doi:10.21638/11701/spbu16.2016.202.
37. Drapkina OM, Shishkova VM, Kotova MB. Psychoemotional risk factors for non-communicable diseases in outpatient practice. *Guidelines for internists. Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2022;21(10):3438. (In Russ.) Драпкина О.М., Шишкова В.Н., Котова М.Б. Психоэмоциональные факторы риска хронических неинфекционных заболеваний в амбулаторной практике. *Методические рекомендации для терапевтов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2022;21(10):3438. doi:10.15829/1728-8800-2022-3438.

## Оценка реализации вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний на амбулаторном уровне здравоохранения в странах Содружества Независимых Государств

Мамедов М. Н.<sup>1</sup>, Куценко В. А.<sup>1</sup>, Сейсембеков Т. З.<sup>2</sup>, Мехдиев С. Х.<sup>3</sup>, Якубова Л. В.<sup>4</sup>, Кежун Л. В.<sup>4</sup>, Муркамилов И. Т.<sup>5,6</sup>, Кауызбай Ж. А.<sup>7</sup>, Жолдин Б., Драпкина О. М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва, Россия; <sup>2</sup>НАО "Медицинский университет Астана". Астана, Казахстан; <sup>3</sup>Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. А. Алиева. Баку, Азербайджан; <sup>4</sup>УО "Гродненский государственный медицинский университет". Гродно, Беларусь; <sup>5</sup>Кыргызская государственная медицинская академия им. И. К. Ахунбаева. Бишкек, Кыргызстан; <sup>6</sup>ГОУВПО "Кыргызско-Российский Славянский университет им. первого Президента Российской Федерации Б. Н. Ельцина". Бишкек, Кыргызстан; <sup>7</sup>АО "Южно-Казахстанская медицинская академия". Шымкент, Республика Казахстан; <sup>8</sup>НАО "Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова". Актобе, Республика Казахстан

**Цель.** Проведение медико-социологического опроса среди врачей в 4 странах Содружества Независимых Государств (СНГ) для оценки эффективности реализации вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в амбулаторном звене здравоохранения.

**Материал и методы.** В одномоментном исследовании принимали участие врачи амбулаторного звена здравоохранения из 6 городов 4 стран ближнего зарубежья. Всего в опросе приняли участие 210 врачей терапевтического профиля: Бишкек (Кыргызстан) — 42 врача, Минск (Беларусь) — 37 врачей, Астана, Шымкент, Актобе (Казахстан) — 55, 30, 10 врачей, соответственно, Баку (Азербайджан) — 36 врачей. Опрос был осуществлен по ранее подготовленной в ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России анкете, которая состояла из 11 блоков вопросов. На каждый вопрос предлагались ответы в нескольких градациях.

**Результаты.** В 3-х странах среди мужчин, обратившихся в первичное звено лечебно-профилактических учреждений, преобладали пациенты в возрастном диапазоне 50-59 лет, тогда как в Азербайджане доминирующими оказались мужчины в возрасте 60-65 лет. В странах СНГ наиболее часто пациенты обращаются в поликлинику по поводу хронических форм ишемической болезни сердца. В Азербайджане, Казахстане и Беларуси число обращаемости с сахарным диабетом 2 типа с наличием или без осложнений составляет >20%. Врачи в крупных городах стран СНГ до 10% случаев не рекомендуют немедикаментозные методы лечения. Лыготное лекарственное обеспечение несколько различается между анализируемыми городами. В Казахстане и Беларуси 70% врачей отмечают достижения 75%-го уровня целевых показателей. В Кыргызстане и Азербайджане аналогичный уровень достигается в 2-3 раза реже. В Казахстане, Беларуси и Кыргызстане, отмечается относительно высокая частота (удовлетворенность в 75% случаев), в то же время азербайджанские врачи утверждают, что в 52% не удовлетворены и в 44% случаев частично удовлетворены взаимодействием с профильными врачами стационаров. В Азербайджане и Беларуси преобладает 75%-я укомплектованность врачами амбулаторного звена лечебно-профилактических учреждений. В Кыргызстане в 84% случаев выявляется 100%-я

укомплектованность. В то же время в Казахстане 50%-я и 75%-я укомплектованность имеет сопоставимую частоту. В этих странах аналогичная картина отслеживается и по обеспечению средним медперсоналом на поликлиническом уровне.

**Заключение.** Среди больных хроническими неинфекционными заболеваниями, наблюдающихся в поликлиниках, преобладают пациенты с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа. Приверженность к терапии в каждом втором случае находится на недостаточном уровне. Охват льготными препаратами и достижение целевых уровней основных факторов риска среди больных составляет в среднем 60% случаев. В 3-х из анализируемых 4-х стран СНГ наблюдаются проблемы с кадровым обеспечением врачами и медперсоналом.

**Ключевые слова:** вторичная профилактика, хронические неинфекционные заболевания, медико-социологический опрос, врачи, страны ближнего зарубежья.

**Отношения и деятельность:** нет.

Поступила 06/06-2024

Рецензия получена 27/06-2024

Принята к публикации 01/08-2024



**Для цитирования:** Мамедов М. Н., Куценко В. А., Сейсембеков Т. З., Мехдиев С. Х., Якубова Л. В., Кежун Л. В., Муркамилов И. Т., Кауызбай Ж. А., Жолдин Б., Драпкина О. М. Оценка реализации вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний на амбулаторном уровне здравоохранения в странах Содружества Независимых Государств. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(10):4068. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4068. EDN VZIBRJ

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: mmamedov@mail.ru

[Мамедов М. Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-7131-8049, Куценко В. А. — м.н.с. лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-9844-3122, Сейсембеков Т. З. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0002-2129-7128, Мехдиев С. Х. — д.м.н., доцент кафедры терапии, ORCID: 0000-0001-5970-0456, Якубова Л. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей врачебной практики и поликлинической терапии, ORCID: 0000-0001-7632-9695, Кежун Л. В. — к.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии, ORCID: 0000-0002-0244-5623, Муркамилов И. Т. — д.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, профессор, ORCID: 0000-0001-8513-9279, Кауызбай Ж. А. — к.м.н., зав. кафедрой семейной медицины, ORCID: 0000-0002-6368-8506, Жолдин Б. — к.м.н., профессор кафедры внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0002-4245-9501, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

## Evaluation of secondary prevention of noncommunicable diseases at the outpatient healthcare level in the Commonwealth of Independent States countries

Mamedov M. N.<sup>1</sup>, Kutsenko V. A.<sup>1</sup>, Seisembekov T. Z.<sup>2</sup>, Mekhdiev S. Kh.<sup>3</sup>, Yakubova L. V.<sup>4</sup>, Kezhun L. V.<sup>4</sup>, Murkamilov I. T.<sup>5,6</sup>, Kautbay Zh. A.<sup>7</sup>, Zholdin B.<sup>8</sup>, Drapkina O. M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia; <sup>2</sup>Astana Medical University. Astana, Kazakhstan; <sup>3</sup>Aliyev Azerbaijan State Advanced Training Institute. Baku, Azerbaijan; <sup>4</sup>Grodno State Medical University. Grodno, Belarus; <sup>5</sup>Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy. Bishkek, Kyrgyzstan; <sup>6</sup>Kyrgyz-Russian Slavic University. Bishkek, Kyrgyzstan; <sup>7</sup>South Kazakhstan Medical Academy. Shymkent, Republic of Kazakhstan; <sup>8</sup>Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University. Aktobe, Republic of Kazakhstan

**Aim.** To conduct a survey among doctors in 4 countries of the Commonwealth of Independent States (CIS) to assess the effectiveness of secondary prevention of noncommunicable diseases in outpatient healthcare.

**Material and methods.** Outpatient healthcare physicians from 6 cities in 4 neighboring countries participated in the cross-sectional study. A total of 210 physicians of the internal medicine profile took part in the survey: Bishkek (Kyrgyzstan) — 42 physicians, Minsk (Belarus) — 37 physicians, Astana, Shymkent, Aktobe (Kazakhstan) — 55, 30, 10 physicians, respectively, Baku (Azerbaijan) — 36 physicians. The survey was carried out using an original questionnaire of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, which consisted of 11 blocks of questions. Answers in several gradations were offered for each question.

**Results.** In 3 countries, among men who sought primary care in health care institutions, patients in the age range of 50-59 years prevailed, while in Azerbaijan, men aged 60-65 years dominated. In the CIS countries, patients most often seek medical attention at a outpatient clinic due to chronic coronary artery disease. In Azerbaijan, Kazakhstan and Belarus, the number of patients with type 2 diabetes with or without complications is >20%. Doctors in large cities of the CIS countries do not recommend non-drug treatment methods in up to 10% of cases. Subsidized pharmaceutical provision varies slightly between the analyzed cities. In Kazakhstan and Belarus, 70% of doctors note reaching 75% of the target indicators. In Kyrgyzstan and Azerbaijan, a similar level is achieved 2-3 times less often. In Kazakhstan, Belarus and Kyrgyzstan, a relatively high frequency is noted (satisfaction in 75% of cases), while Azerbaijani doctors claim that 52% are dissatisfied and 44% are partially satisfied with the interaction with specialized hospital-based doctors. In Azerbaijan and Belarus, 75% staffing of outpatient doctors in medical and preventive institutions prevails. In Kyrgyzstan, 100% staffing is detected in 84% of cases. At the same time, in Kazakhstan, 50% and 75% staffing has a comparable frequency. In these countries, a similar picture is observed in terms of provision of mid-level outpatient health workers.

**Conclusion.** Among patients with noncommunicable diseases observed in outpatient clinics, patients with coronary heart disease and type 2 diabetes predominate. Adherence to therapy in every second case is at an insufficient level. Coverage of subsidized drugs and achievement of target levels of the main risk factors among patients is on average 60% of cases. In 3 of the 4 analyzed CIS countries, there are problems with staffing with doctors and medical staff.

**Keywords:** secondary prevention, noncommunicable diseases, medical-sociological survey, doctors, neighboring countries.

**Relationships and Activities:** none.

Mamedov M. N.\* ORCID: 0000-0001-7131-8049, Kutsenko V. A. ORCID: 0000-0001-9844-3122, Seisembekov T. Z. ORCID: 0000-0002-2129-7128, Mekhdiev S. Kh. ORCID: 0000-0001-5970-0456, Yakubova L. V. ORCID: 0000-0001-7632-9695, Kezhun L. V. ORCID: 0000-0002-0244-5623, Murkamilov I. T. ORCID: 0000-0001-8513-9279, Kautbay Zh. A. ORCID: 0000-0002-6368-8506, Zholdin B. ORCID: 0000-0002-4245-9501, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

\*Corresponding author:  
mmamedov@mail.ru

**Received:** 06/06-2024

**Revision Received:** 27/06-2024

**Accepted:** 01/08-2024

**For citation:** Mamedov M. N., Kutsenko V. A., Seisembekov T. Z., Mekhdiev S. Kh., Yakubova L. V., Kezhun L. V., Murkamilov I. T., Kautbay Zh. A., Zholdin B., Drapkina O. M. Evaluation of secondary prevention of noncommunicable diseases at the outpatient healthcare level in the Commonwealth of Independent States countries. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(10):4068. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4068. EDN VZIBRJ

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛПУ — лечебно-профилактические учреждения, СД — сахарный диабет, СНГ — Содружество Независимых Государств, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

## Введение

Хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ) имеют высокое распространение среди взрослых во всех регионах и странах. Каждый год от ХНИЗ умирает 41 млн человек, что составляет 74% всех случаев смерти в мире, из них 17 млн человек, не достигших 70 лет. 86% таких преждевременных случаев смерти происходят в странах с низким и средним уровнем дохода. На долю стран с низким и средним уровнем дохода приходится 77% всех случаев смерти от ХНИЗ. В структуре смертности от ХНИЗ наибольшая доля приходится на сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), от которых каждый год умирают 17,9 млн человек и за

которыми следуют онкологические заболевания (9,3 млн случаев), хронические респираторные заболевания (4,1 млн) и сахарный диабет (СД) 2 типа (2,0 млн, включая обусловленные им заболевания почек). Эти 4 группы заболеваний вызывают 80% всех случаев преждевременной смерти от ХНИЗ<sup>1</sup>.

В глобальном масштабе наибольшее снижение смертности в период с 2000 по 2019гг наблюдалось от хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ)

<sup>1</sup> Global Burden of Disease Collaborative Network, Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Results (2020, Institute for Health Metrics and Evaluation — IHME) <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>.

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- Вторичная профилактика хронических неинфекционных заболеваний является актуальной медицинской и социальной проблемой, которая подразумевает реализацию комплексных мер.

#### Что добавляют результаты исследования?

- Согласно данным опроса врачей приверженность каждого второго пациента к терапии находится на недостаточном уровне.
- Охват льготными препаратами и достижение целевых уровней основных факторов риска составляет в среднем 60% случаев. В 3-х из анализируемых 4-х стран Содружества Независимых Государств выявлены проблемы кадрового обеспечения врачами и медперсоналом.

### Key messages

#### What is already known about the subject?

- Secondary prevention of noncommunicable diseases is a pressing medical and social problem that involves the implementation of comprehensive measures.

#### What might this study add?

- According to the survey of doctors, the medication adherence of every second patient is insufficient.
- Coverage of subsidized pharmaceutical provision and achievement of target levels of the main risk factors is on average 60%. In 3 of the 4 analyzed countries of the Commonwealth of Independent States, problems with medical staffing were detected.

(снижение стандартизированных по возрасту показателей на 37%), ССЗ (27%) и онкологических заболеваний (16%). Смертность от СД 2 типа за этот же период увеличилась незначительно — на 3%.

Увеличение абсолютного числа смертей от ХНИЗ связано с увеличением численности населения и его старением [1]. Согласно обновленным демографическим показателям, за последние десятилетия продолжительность жизни увеличилась. Если в 2000г средняя продолжительность жизни в мире составляла <67 лет, то в 2019г этот показатель вырос на 6 лет и достиг >73 лет. Из этих дополнительных лет жизни только 5 лет люди живут с хорошим здоровьем. Этому свидетельствует и рост показателей инвалидности. В значительной степени заболевания и патологии, вызывающие наибольшую смертность, также являются причиной наибольшего числа утраченных лет здоровой жизни. В 2019г в совокупности заболевания сердца, СД, инсульт, рак легких и ХОБЛ служили причиной утраты ~100 млн дополнительных лет здоровой жизни по сравнению с данными от 2000г.

Риск смерти от ХНИЗ повышают такие факторы, как низкий уровень физической активности, избыточное употребление алкоголя, нездоровое питание и загрязнение воздуха. Развитию этих заболеваний также способствуют такие тенденции, как быстрая и неупорядоченная урбанизация, глобальное распространение нездорового образа жизни и старение населения. Основные направления борьбы с ХНИЗ включают выявление, скрининг, лечение и профилактику ХНИЗ [1].

Вторичная профилактика ХНИЗ занимает важное значение в снижении осложнений и улучшении качества жизни пациентов с различными заболеваниями. Комплексные меры в этом направлении включают создание школ здоровья, достижение

целевых показателей при различных ХНИЗ, увеличение приверженности пациентов к лечению и профилактике, доступность медикаментозной и высокотехнологических видов помощи, своевременная стационарная помощь, в т.ч. при развитии острых инцидентов, укомплектованность персоналом лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) оборудованием и медперсоналом, оказание качественной медицинской помощи амбулаторным звеном здравоохранения [2].

Проведение медико-социологического опроса среди врачей позволяет оценить возможности и ограничения реализации вторичной профилактики ХНИЗ в условиях первичного звена здравоохранения, в частности в поликлиниках.

### Материал и методы

В одномоментном исследовании приняли участие врачи амбулаторного звена здравоохранения из 6 городов 4-х стран ближнего зарубежья. Всего в опросе приняли участие 210 врачей терапевтического профиля: Бишкек (Кыргызстан) — 42 врача, Минск (Беларусь) — 37 врачей, Астана, Шымкент, Актобе (Казахстан) — 55, 30, 10 врачей, соответственно, Баку (Азербайджан) — 36 врачей.

Опрос был осуществлен по ранее подготовленной в ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России анкете, которая состояла из 11 вопросов:

1. Частота обращаемости пациентов в зависимости от пола и возрастного диапазона.
2. Частота обращаемости по следующим ХНИЗ: хронические формы ишемической болезни сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), СД 2 типа, ХОБЛ и онкологические заболевания.
3. Оценка приверженности к немедикаментозным и медикаментозным видам терапии.
4. Место немедикаментозной терапии в тактике лечения различных соматических заболеваний.
5. Охват пациентов льготным лекарственным обеспечением.

Таблица 1

Распределение по возрасту пациентов-мужчин, n (%)

Страна	30-39 лет	40-49 лет	50-59 лет	60-65 лет	65+ лет
<b>Мужчины</b>					
Кыргызстан	0 (0)	2 (11,8)	10 (58,8)	2 (11,8)	3 (17,6)
Беларусь	2 (4,9)	8 (19,5)	18 (43,9)	7 (17,1)	6 (14,6)
Казахстан	2 (2)	21 (20,8)	59 (58,4)	15 (14,9)	4 (4,0)
Азербайджан	2 (4)	8 (16,0)	13 (26,0)	20 (40,0)	7 (14,0)
<b>Женщины</b>					
Кыргызстан	0 (0)	4 (15,4)	5 (19,2)	4 (15,4)	13 (50,0)
Беларусь	2 (5,6)	6 (16,7)	11 (30,6)	9 (25,0)	8 (22,2)
Казахстан	3 (2,9)	26 (25,5)	43 (42,2)	24 (23,5)	6 (5,9)
Азербайджан	3 (6)	10 (20,0)	15 (30,0)	16 (32,0)	6 (12,0)

Таблица 2

Частота обращаемости по ХНИЗ, n (%)

Страна	Хронические формы ИБС	ХСН	СД 2 типа	ХОБЛ	Онкологические заболевания
Кыргызстан	26 (61,9)	2 (4,8)	13 (31,0)	1 (2,4)	0 (0,0)
Беларусь	40 (66,7)	2 (3,3)	16 (26,7)	2 (3,3)	0 (0,0)
Казахстан	102 (44,2)	18 (7,8)	53 (22,9)	31 (13,4)	27 (11,7)
Азербайджан	78 (34,8)	29 (12,9)	60 (26,8)	57 (25,4)	0 (0,0)

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, СД — сахарный диабет, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

6. Достижение целевых уровней основных факторов риска (ФР).

7. Удовлетворенность взаимодействием с профильными врачами стационаров.

8. Проблемы со своевременной госпитализацией.

9. Консультативная помощь врачей стационаров в поликлиниках.

10. Укомплектованность штатного расписания врачами для осуществления вторичной профилактики в ЛПУ.

11. Укомплектованность штатного расписания средним медперсоналом для осуществления вторичной профилактики в ЛПУ.

На каждый вопрос предлагались ответы в нескольких градациях.

Данные были введены в заранее подготовленную единую форму сотрудниками ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России для дальнейшей статистической обработки.

**Статистический анализ.** Статистический анализ проведен в среде анализа данных R 4.1. Качественные показатели описаны относительными частотами в процентах. Оценка различий между двумя независимыми группами для непрерывных параметров проводилась при помощи точного критерия Фишера. Для попарных сравнений между группами проведена поправка Холма на множественные сравнения. Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

### Гендерная и возрастная характеристика пациентов, наблюдающихся в поликлиниках

В 3-х странах среди мужчин, обратившихся в первичное звено ЛПУ, преобладали пациенты

в возрастном диапазоне 50-59 лет, тогда как в Азербайджане доминирующими оказались мужчины в возрасте 60-65 лет ( $p < 0,009$  по сравнению с Казахстаном). Среди мужчин, наблюдающихся в поликлиниках, до 20% относятся к возрастной категории 65+ лет (таблица 1). Мужчины двух возрастных групп (40-49 лет и 60-65 лет) составляют сопоставимую частоту, а именно до 20% по обращаемости в 3-х странах ближнего зарубежья, кроме Казахстана. Во всех 4-х странах число мужчин в возрасте 30-40 лет составляет не  $> 5\%$ .

В отличие от мужчин частота различных возрастных диапазонов среди женщин, обратившихся в ЛПУ, в странах ближнего зарубежья не имеет общих тенденций. В Кыргызстане женщины в возрасте  $\geq 65$  лет составляют 50%, три возрастные категории имеют сопоставимую частоту (15-19%). В Беларуси обращаемость в ЛПУ в трех возрастных категориях (50-59, 60-65 и  $> 65$  лет) была сопоставима, реже в поликлинику обращаются женщины в возрасте 30-50 лет. В Казахстане по частоте обращений в поликлинику преобладают женщины в возрасте 50-59 лет. В то же время женщины старших и младших возрастных категорий посещают поликлиники с одинаковой частотой (23,5 и 25,5%, соответственно). В Азербайджане треть посещаемости приходится на долю женщин в возрасте 60-65 лет, аналогичная картина отслеживается в возрастной категории 50-59 лет. В то же время женщины старшего и младших возрастных категорий реже обращаются

Таблица 3

Место немедикаментозной терапии в лечении пациентов, n (%)

Страна	Основное	Второстепенное	Не назначаю
Кыргызстан	28 (48,3)	25 (43,1)	5 (8,6)
Беларусь	19 (59,4)	13 (40,6)	0 (0,0)
Казахстан	76 (49,4)	66 (42,9)	12 (7,8)
Азербайджан	28 (56,0)	18 (36,0)	4 (8,0)

Таблица 4

Охват льготным лекарственным обеспечением, n (%)

Страна	Не обеспечиваются	<50% пациентов	50-75% пациентов	100% пациентов
Кыргызстан	10 (23,8)	0 (0,0)	15 (35,7)	17 (40,5)
Беларусь	0 (0,0)	15 (40,5)	12 (32,4)	10 (27,0)
Казахстан	15 (15,8)	22 (23,2)	29 (30,5)	29 (30,5)
Азербайджан	7 (19,4)	0 (0,0)	29 (80,6)	0 (0,0)

Таблица 5

Приверженность к немедикаментозной и медикаментозной терапии, n (%)

Страна	Немедикаментозная терапия			Медикаментозная терапия		
	Частичная приверженность	Частичная неприверженность	Полная неприверженность	Частичная приверженность	Частичная неприверженность	Полная неприверженность
Кыргызстан	45 (38,8)	12 (10,3)	1 (0,9)	44 (37,9)	13 (11,2)	1 (0,9)
Беларусь	22 (26,2)	15 (17,9)	5 (6,0)	16 (19,0)	25 (29,8)	1 (1,2)
Казахстан	103 (33,0)	44 (14,1)	8 (2,6)	93 (29,8)	60 (19,2)	4 (1,3)
Азербайджан	25 (24,5)	23 (22,5)	2 (2,0)	5 (4,9)	45 (44,1)	2 (2,0)

в поликлинику в 1,5-3 раза. Статистически значимые различия выявлены по частоте обращаемости женщин 65+ лет между Кыргызстаном, с одной стороны, Казахстаном и Азербайджаном, с другой стороны ( $p < 0,001$  и  $p < 0,005$ , соответственно).

**Структура обращаемости по заболеваниям**

Согласно анкетированию врачей из 4-х стран СНГ, наиболее часто пациенты обращаются в поликлинику по поводу хронических форм ИБС (таблица 2). Это более выражено в Беларуси и Киргизии, а в Казахстане и Азербайджане частота обращений по хроническим формам ИБС оказалась меньше на 50% ( $p < 0,01$ ). В Азербайджане, Казахстане и Беларуси число обращаемости лиц с СД 2 типа с наличием или без осложнений составляет >20%. В Азербайджане ХОБЛ также занимает 1/4 в структуре заболеваний по амбулаторной обращаемости, в других странах частота обращаемости по ХОБЛ оказалась меньше в 2-4 раза ( $p < 0,003$ ,  $p < 0,001$  и  $p < 0,009$ , соответственно). По онкозаболеваниям пациенты практически не обращаются в поликлинику, за исключением Казахстана, где число пациентов составило ~12%. ХСН является причиной обращаемости в поликлинику в разных странах СНГ до 13%, при этом наблюдаемые различия между ними составляют 1,5-3 раза без статистической значимости.

**Оценка назначения немедикаментозной терапии (диета, физическая активность, борьба с вредными привычками)**

Врачи в крупных городах стран СНГ до 10% случаев не рекомендуют немедикаментозные методы лечения (таблица 3). В Беларуси во всех случаях назначается немедикаментозная терапия. При этом соотношение применений немедикаментозных методов лечения как основных, так и второстепенных линий терапии во всех 4-х странах сопоставимо.

**Охват льготным лекарственным обеспечением**

Льготное лекарственное обеспечение несколько различается между анализируемыми странами (таблица 4). В Кыргызстане 1/4 врачей заявили об отсутствии льготного обеспечения, похожие данные получены в Азербайджане и Казахстане, в то же время в Беларуси ни один врач не заявил об отсутствии льготного обеспечения. В целом, в Беларуси в 27% случаев наблюдается 100% обеспечение льготными препаратами, в каждом третьем случае пациенты имеют 50-75% обеспечение лекарственными средствами по показаниям. Такая же картина отслеживается по Казахстану. А в Азербайджане 80% льготной категории пациентов получают лекарственные препараты в 50-75% случаев (достоверность различия по сравнению с другими странами  $p < 0,001$ ).

Таблица 6

Оценка достижения целевых показателей ФР, n (%)

Страна	25%	50%	75%	100%
Кыргызстан	12 (20,7)	26 (44,8)	20 (34,5)	0 (0,0)
Беларусь	1 (2,4)	9 (21,4)	32 (76,2)	0 (0,0)
Казахстан	2 (1,3)	36 (23,2)	107 (69,0)	10 (6,5)
Азербайджан	16 (32,0)	29 (58,0)	5 (10,0)	0 (0,0)

Примечание: ФР — факторы риска.

Таблица 7

Оценка взаимодействия с профильными врачами стационаров, n (%)

Страна	Не удовлетворен	Удовлетворен в <50% случаев	Удовлетворен в 75% случаев	Удовлетворен в 100% случаев
Кыргызстан	1 (2,4)	1 (2,4)	20 (47,6)	20 (47,6)
Беларусь	2 (4,9)	10 (24,4)	20 (48,8)	9 (22)
Казахстан	7 (7,4)	17 (18,1)	58 (61,7)	12 (12,8)
Азербайджан	25 (52,1)	21 (43,8)	2 (4,2)	0 (0)

**Оценка приверженности к немедикаментозной и медикаментозной терапии**

Согласно мнению врачей, в Кыргызстане большинство пациентов привержены к медикаментозной и немедикаментозной коррекции (таблица 5). При этом частичная приверженность к обоим видам лечения составляет ~40% случаев. Такая же, но менее выраженная картина, отслеживается в Казахстане. В каждом пятом случае врачи заявляют о частичной неприверженности пациентов к назначенной терапии. В Беларуси число лиц с частичной приверженностью и неприверженностью к проводимой терапии сопоставима и в совокупности составляет до 50% случаев. В Азербайджане же ситуация несколько иная, в каждом втором случае, по мнению врачей, пациенты частично или полностью не привержены к медикаментозной коррекции (достоверность различия по сравнению с другими странами  $p < 0,001$ ), ситуация по немедикаментозной коррекции несколько лучше (таблица 5). В целом, полное отсутствие приверженности к немедикаментозным и медикаментозным видам терапии составляет до 10% случаев в разных странах СНГ, принявших участие в опросе.

**Достижение целевых показателей ФР**

О 100%-м достижении целевых уровней не заявлено практически ни в одном из городов СНГ, включенных в исследование. В Казахстане и Беларуси врачи отмечают ~70% случаев достижения 75%-го уровня целевых показателей (таблица 6). В Кыргызстане и Азербайджане аналогичный уровень достигается в 2-3 раза реже ( $p < 0,0001$  по сравнению с Казахстаном и Беларусью), в то же время в этих странах в каждом втором случае отмечается 50%-е достижение целевых уровней основных ФР среди пациентов. В Беларуси и Казахстане 50%-е достижение целевых уровней наблюдается у каждого пятого пациента, обратившегося в поли-

клинику ( $p < 0,002$  по сравнению с Кыргызстаном и Азербайджаном). Обращает на себя внимание, что в Азербайджане каждый третий пациент достигает 25%-го уровня целевых показателей ( $p < 0,002$  и  $p < 0,001$  достоверность различия по сравнению с Беларусью и Казахстаном, соответственно).

**Консультативная помощь врачей стационаров в поликлиниках**

Врачи амбулаторного звена здравоохранения, отвечая на вопрос о консультативной помощи врачей стационаров в поликлиниках утверждают, что получают ее в каждом втором случае. В Казахстане, Беларуси и Кыргызстане до 35% случаев также отмечается до 75% удовлетворенности консультативной помощью. В этих странах преобладает консультативная помощь в <50% случаев и показатели оказались сопоставимыми. В Азербайджане в каждом втором случае консультативная помощь со стороны стационарных врачей не оказывается или оказывается менее чем в 50% случаев ( $p < 0,001$  по сравнению с другими странами).

**Удовлетворенность взаимодействием с профильными врачами стационаров**

Азербайджанские врачи, участвующие в опросе, утверждают, что в 52% не удовлетворены ( $p < 0,0001$  по сравнению с тремя другими странами) и в 44% случаев частично удовлетворены взаимодействием с профильными врачами стационаров ( $p < 0,01$  по сравнению с Кыргызстаном и Казахстаном) (таблица 7). В Казахстане, Беларуси и Кыргызстане, наоборот, отмечается относительно высокая частота (удовлетворенность в 75% случаев) взаимодействия с профильными врачами стационаров ( $p < 0,0001$  по сравнению с Азербайджаном). 100%-е взаимодействие в Беларуси отмечает каждый пятый, а Кыргызстане каждый второй врач амбулаторного звена ( $p < 0,001$  по сравнению с Казахстаном).

Таблица 8

## Анализ проблем госпитализации, n (%)

Страна	Никогда не испытывал проблем	Имеются незначительные проблемы	Всегда трудно госпитализировать пациентов
Кыргызстан	22 (55,0)	18 (45,0)	0 (0)
Беларусь	8 (21,1)	28 (73,7)	2 (5,3)
Казахстан	27 (29,3)	61 (66,3)	4 (4,3)
Азербайджан	3 (6,2)	45 (93,8)	0 (0)

Таблица 9

## Укомплектованность штатного расписания врачами и средним медперсоналом для осуществления вторичной профилактики в ЛПУ, n (%)

Страна	50%-я укомплектованность	75%-я укомплектованность		100%-я укомплектованность
		Врачи		
Кыргызстан	0 (0)	3 (15,8)		16 (84,2)
Беларусь	4 (25,0)	11 (68,8)		1 (6,2)
Казахстан	54 (41,2)	59 (45,0)		18 (13,7)
Азербайджан	0 (0)	36 (92,3)		3 (7,7)
		Средний медперсонал		
Кыргызстан	0 (0)	1 (6,2)		15 (93,8)
Беларусь	3 (20,0)	11 (73,3)		1 (6,7)
Казахстан	42 (39,6)	43 (40,6)		21 (19,8)
Азербайджан	0 (0)	36 (92,3)		3 (7,7)

Примечание: ЛПУ — лечебно-профилактическое учреждение.

**Проблемы с госпитализацией**

В Кыргызстане врачи амбулаторного звена в каждом втором случае заявляют об отсутствии проблем со своевременной госпитализацией пациентов (таблица 8). В Беларуси и Казахстане об отсутствии проблем с госпитализацией заявляют до 30% врачей. В то время в Азербайджане этот показатель оказался наименьшим и составил 6% ( $p < 0,009$  и  $p < 0,001$  по сравнению с Кыргызстаном и Казахстаном, соответственно). В остальных случаях азербайджанские врачи заявляют о наличии незначительных проблем со своевременной госпитализацией пациентов. В Беларуси и Казахстане в ~70% случаев также наблюдаются незначительные проблемы со своевременной госпитализацией, в Кыргызстане этот показатель составил 45%. Различия показателей по сравнению с Азербайджаном оказались достоверными ( $p < 0,001$  и  $p < 0,002$  по сравнению с Кыргызстаном и Казахстаном, соответственно). Во всех 4-х странах серьезные трудности с госпитализацией встречались до 6% случаев.

**Укомплектованность штатного расписания врачами и средним медперсоналом**

В Азербайджане и Беларуси преобладает 75%-я укомплектованность врачами амбулаторного звена ЛПУ ( $p < 0,001$  по сравнению с Кыргызстаном и  $p < 0,01$  по сравнению с Казахстаном). В Кыргызстане 100%-я укомплектованность выявляется в 84% случаев. В то же время в Казахстане в 50% случаев укомплектованность в 75% имеет сопоставимую частоту (таблица 9).

Схожая картина наблюдается и по укомплектованности средним медперсоналом в разных городах 4-х стран СНГ. В Азербайджане и Беларуси в поликлиниках преобладает 75%-я укомплектованность средним медперсоналом ( $p < 0,001$  по сравнению с Кыргызстаном и  $p < 0,05$  по сравнению с Казахстаном). В Кыргызстане доминирует 100%-я укомплектованность средним медперсоналом. В Казахстане 50%-я и 75%-я укомплектованность средним медперсоналом имеет сопоставимую частоту и составляет по 40% ( $p < 0,008$  и  $p < 0,05$  по сравнению с Кыргызстаном), а 100%-я укомплектованность выявляется в каждом пятом случае (таблица 9).

**Обсуждение**

Исследование посвящено оценке важных составляющих вторичной профилактики ХНИЗ в амбулаторном звене здравоохранения. По статистике, до 80% клинических случаев рассматривается и решается в учреждениях первичного звена здравоохранения, в частности в поликлиниках. Реализация вторичной профилактики ХНИЗ является одним из важных направлений оказания медицинской помощи в поликлинических условиях. Страны СНГ, включая Россию, относятся к группе высокого риска развития ряда ХНИЗ, в первую очередь ССЗ, ХОБЛ и СД 2 типа [1]. Перед здравоохранением стоит задача не только по снижению заболеваемости среди взрослого населения, но и профилактики осложнений среди лиц с диагностированными заболеваниями.

Проведение медико-социологического опроса среди врачей и анализ полученных данных могут быть использованы для дальнейшего улучшения вторичной профилактики ХНИЗ. Сравнительный анализ между странами, имеющими общие традиции системы здравоохранения, позволит системно оценивать позитивные моменты и ограничения, что в совокупности можно использовать для оптимизации улучшения вторичной профилактики в первичном звене здравоохранения этих стран.

По оценке врачей, среди пациентов с различными ХНИЗ, наблюдающихся в поликлиниках, преобладают мужчины в возрасте 50-59 лет, а среди женщин возрастной диапазон шире — от 50 до 65 лет. В анализируемых странах имеются некоторые различия. Так, в Азербайджане преобладают мужчины 60-65 лет, а в Кыргызстане каждая вторая женщина с ХНИЗ находится в возрасте  $\geq 65$  лет. С одной стороны, можно предположить, что имеется тенденция к омоложению хронических заболеваний, с другой стороны, своевременные меры в рамках вторичной профилактики могут внести существенный вклад в снижение частоты осложнений.

В структуре заболеваний в амбулаторном звене здравоохранения во всех 4-х странах преобладает ИБС. При этом страны различаются по частоте ИБС. В Кыргызстане и Беларуси по поводу ИБС пациенты обращаются на 50% чаще по сравнению с Казахстаном и Азербайджаном. Следует отметить, что в структуре смертности взрослых лиц в пересчете на 100 тыс. человек ИБС составляет в Азербайджане 388 случаев (2 место в мировом рейтинге), в Беларуси 282 случая (10 место), в Кыргызстане 246 случаев (16 место) и в Казахстане 181 случай (35 место)<sup>1</sup>. Обращает на себя внимание то, что до 30% случаев в структуре ХНИЗ на амбулаторном уровне составляет СД 2 типа, что свидетельствует о значительном его приросте и улучшении его скрининга в странах СНГ.

В проспективном исследовании Интерэпид было выявлено, что курение у мужчин, ожирение у женщин и артериальная гипертензия у лиц обоих полов были ассоциированы с увеличением риска смерти среди жителей сельской местности России и Кыргызстана. Различия выявлены только в отношении низкой физической активности и пищевых привычек, что требует дифференцированных лечебно-профилактических мер с учетом особенностей ФР и их влияния на прогноз жизни [3].

Одним из подходов вторичной профилактики является обучение пациентов в школах здоровья, целью которых становится снижение частоты возникновения и прогрессирования осложнений ХНИЗ, а также риска смерти и увеличение продолжительности жизни населения. Обращают на себя внимание высокая посещаемость занятий записавшихся пациентов и значительное преоблада-

ние среди них женщин, а также лиц пожилого возраста [4].

Роль немедикаментозных методов лечения является неотъемлемой частью вторичной профилактики большинства ХНИЗ. Назначение немедикаментозной терапии в качестве основной и второстепенной линии имеет сопоставимую частоту во всех 4-х странах. Врачи заявляют, что в каждом втором случае имеются проблемы различной степени с приверженностью пациентов к немедикаментозной коррекции. Необходимо отметить, что приверженность к медикаментозной терапии имеет такую же закономерность. В исследовании, проведенном в Восточном Казахстане, с участием 2346 пациентов в возрасте  $55,2 \pm 1,1$  лет с артериальной гипертензией было выявлено, что полная приверженность к медикаментозной терапии определена в 41,1% случаев, отсутствие приверженности — в 26,9% случаев. При наличии сопутствующих ИБС, СД и их сочетаний полная приверженность наблюдалась значительно чаще, чем при отсутствии данных заболеваний. Также значимое превышение показателя полной приверженности было выявлено у лиц с высоким и удовлетворительным экономическим статусом по сравнению с подгруппой с низким экономическим статусом [5].

Анкетированием 450 посетителей аптек по опроснику Мориски-Грин в Витебске определено, что степень приверженности терапии зависит от возраста (пациенты в возрасте  $\geq 60$  лет склонны к более тщательному соблюдению врачебных назначений, чем респонденты в возрасте до 60 лет,  $p=0,01$ ); социального положения (у неработающих граждан более высокий уровень комплаентности,  $p=0,002$ ) и пола (мужчины менее привержены лечению,  $p=0,017$ ). Установлено, что 63,85% респондентов в возрасте до 60 лет и 52,32% в возрасте  $\geq 60$  лет являются некомплаентными к назначенной врачом терапии [6]. Можно предположить, что увеличение приверженности к терапии должно рассматриваться как важное звено улучшения вторичной профилактики ХНИЗ. Обеспечение льготными лекарственными препаратами занимает значимую долю в медикаментозной коррекции некоторых ХНИЗ. Лекарственное возмещение (страхование) — это обеспечение бесплатными или льготными лекарствами всех, кто нуждается в лечении в амбулаторном звене. Подобные системы давно и успешно работают во многих странах мира, обеспечивая эффективность лечения, прежде всего хронических заболеваний. Если доступность препаратов при амбулаторном лечении снижена, то фактически страдает качество медицинской помощи в целом. Если есть разница в платежеспособности населения, то устанавливаются разные размеры сооплат, дифференцируют социальные и возрастные группы и сами препараты, применяющиеся при жиз-

неугрожающих состояниях или улучшающие качество жизни. Но, как правило, при онкологических и сердечно-сосудистых, орфанных заболеваниях, СД и некоторых других обеспечивается практически стопроцентное покрытие. В разных странах перечень льготных препаратов может различаться, хотя стандарты ведения пациентов разрабатываются на основании международных рекомендаций<sup>2</sup>.

По мнению врачей, охват льготными препаратами в анализируемых странах составляет ~60% от должного уровня. Нельзя исключать и субъективность оценки врачей. Достижение целевых показателей основных ФР является важным индикатором эффективности вторичной профилактики ХНИЗ. Анализ анкетирования врачей свидетельствует, что в 2-х странах, а именно, в Беларуси и Казахстане, целевые уровни основных ФР достигаются в 75% случаев, в других 2-х странах этот показатель достигается в 50% случаев. Конечно же эти данные носят сводный характер, достижение целевых уровней каждого отдельного фактора существенно различается во многих странах мира. По данным Азербайджанского исследования сердца среди больных артериальной гипертензией (760 человек, средний возраст  $53 \pm 1,15$  лет) до 60% не принимают или принимают неадекватную гипотензивную терапию. СД и очень высокий сердечно-сосудистый риск были обнаружены у каждого шестого и третьего пациента, соответственно [7].

Своевременная госпитализация во время обострений и острых инцидентов могут влиять на прогноз пациентов с ХНИЗ. Согласно настоящему опросу, в большинстве случаев врачи отмечают незначительные трудности с госпитализацией. За исключением Азербайджана в 3-х странах СНГ взаимодействие с врачами стационаров отмечается на среднем уровне.

Кадровое обеспечение врачами и средним медперсоналом в амбулаторном звене здравоохранения напрямую влияет на качество оказания медицинской помощи, включая эффективную реализацию вторичной профилактики ХНИЗ. Согласно офици-

альным статистическим данным Росстата, в 2018г РФ заняла лидирующую позицию среди государств "постсоветского" пространства (стран-членов СНГ и Украины) по показателю обеспеченности врачами (на 100 тыс. населения). Помимо РФ высокие показатели обеспеченности в Армении, Беларуси, Украине. Наименьший показатель зарегистрирован в Таджикистане, Киргизии и Узбекистане, в то же время Азербайджан и Казахстан относятся к странам со средними показателями обеспеченности врачами [8].

Среди 4-стран укомплектованность врачами и средним медперсоналом оказалась высокой только в Кыргызстане. В Беларуси и Азербайджане преобладает 75%-я укомплектованность медперсоналом, тогда как в Казахстане выявляется недостаток кадрового обеспечения.

**Ограничения исследования.** Опрос проводился среди врачей, в некоторых случаях отслеживался субъективный анализ реальной ситуации в системе здравоохранения.

## Заключение

Таким образом, проанализировав несколько вопросов, влияющих на реализацию и эффективность вторичной профилактики ХНИЗ в странах СНГ, можно сделать следующие выводы. Средний возраст лиц с ХНИЗ, наблюдающихся в поликлиниках крупных городов 4-х стран СНГ, составляет 50-59 лет, среди них преобладают пациенты с ИБС и СД 2 типа. Приверженность к терапии на недостаточном уровне выявлена в каждом втором случае. Охват льготными препаратами и достижение целевых уровней основных ФР среди больных ХНИЗ составляет в среднем 60%. В 3-х из анализируемых 4-х стран СНГ имеются проблемы кадрового обеспечения врачами и медперсоналом. В целом, решение проблем, выявленных в ходе опроса, может оптимизировать качество медицинской помощи и реализации вторичной профилактики ХНИЗ на амбулаторном уровне здравоохранения в странах СНГ.

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

<sup>2</sup> Хабриев Р. Доступность лекарств остается самой острой проблемой здравоохранения. <https://rg.ru/2020/03/23/dostupnost-lekarstv-ostaetsia-samoj-ostroj-problemoj-zdra-voohraneniia.html>.

## Литература/References

1. Драккина ОМ, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(4):3235. (In Russ.) Драккина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(4):3235. doi:10.15829/1728-8800-2022-3235.
2. Maslennikova GYa, Oganov RG. Prevention of noncommunicable diseases as an opportunity to increase life expectancy and healthy longevity. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(2):5-12. (In Russ.) Масленникова Г.Я., Оганов Р.Г. Профилактика неинфекционных заболеваний как возможность увеличения ожидаемой продолжительности жизни и здорового долголетия. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(2):5-12. doi:10.15829/1728-8800-2019-2-5-12.

3. Myrzamatova AO, Kontsevaya AV, Polupanov AG, et al. Results of a 7-year prospective follow-up in the Interepid study: factors influencing all-cause and cardiovascular mortality in rural residents of Russia and the Kyrgyz Republic. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(5):4999. (In Russ.) Мырзаматова А. О., Концевая А. В., Полупанов А. Г. и др. Результаты 7-летнего проспективного наблюдения в исследовании Интерэпид: факторы, влияющие на общую и сердечно-сосудистую смертность сельских жителей России и Кыргызской Республики. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(5):4999. doi:10.15829/1560-4071-2022-4999.
4. Larina VN, Kozyrev SE, Nazimkin KE, et al. Secondary prevention for non-communicable diseases at out-patient stage: schools of health for patients at municipal polyclinic. *Cardiosomatics*. 2019;10(2):49-55. (In Russ.) Ларина В. Н., Козырев С. Е., Назимкин К. Е. и др. Вторичная профилактика хронических неинфекционных заболеваний на амбулаторном этапе: школы здоровья для пациентов в городской поликлинике. *CardioСоматика*. 2019;10(2):49-55. doi:10.26442/22217185.2019.2.190297.
5. Musina AE, Tuleutaeva RE. Factors influencing adherence to antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension in Eastern Kazakhstan. *Science and Healthcare*. 2017;(5):42-54. (In Russ.) Мусина А. Е., Тулеутаева Р. Е. Факторы, влияющие на приверженность к антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертензией в Восточном Казахстане. *Наука и Здравоохранение*. 2017;(5):42-54.
6. Troina SG, Kugach VV. Assessment of adherence to therapy of pharmacy visitors using the Morisky-Green questionnaire. *Bulletin of Pharmacy*. 2020;(4):14-22. (In Russ.) Троица С. Г., Кугач В. В. Оценка приверженности терапии посетителей аптек с использованием опросника Мориски-Грин. *Вестник фармации*. 2020;(4):14-22.
7. Mamedov MN, Deev AD, Mehdiyev SKh. Priorities of primary prevention of cardiovascular disease: the results of multicenter international cohort study AHS I (Azerbaijan Heart Study, part I). *International Heart and Vascular Disease Journal*. 2018;(18):4-14. (In Russ.) Мамедов М. Н., Деев А. Д., Мехдиев С. Х. Приоритеты первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний: результаты многоцентрового международного когортного исследования AHS I (Azerbaijan Heart Study, part I). *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2018;(18):4-14. doi:10.24412/2311-1623-2018-18-4-14.
8. Shakhabov IV, Melnikov YY, Smyshlyayev AV. Analysis of doctors of different specialties staffing in the Russian Federation and abroad. *Siberian Medical Review*. 2020;(5):96-101. (In Russ.) Шахабов И. В., Мельников Ю. Ю., Смышляев А. В. Анализ кадровой обеспеченности врачами различных специальностей в Российской Федерации и зарубежных странах. *Сибирское медицинское обозрение*. 2020;(5):96-101. doi:10.20333/2500136-2020-5-96-101.

## Ассоциации уровней биохимических маркеров хронического и острого воспаления, абдоминального ожирения и постковидного синдрома у реконвалесцентов COVID-19

Карасева А. А., Афанасьева А. Д., Гарбузова Е. В., Каштанова Е. В., Полонская Я. В., Шрамко В. С., Логвиненко И. И., Рагино Ю. И.

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

**Цель.** Изучить ассоциации абдоминального ожирения (АО), уровней биохимических маркеров хронического и острого воспаления и постковидного синдрома (ПКС) у реконвалесцентов COVID-19 (COronaVirus Disease 2019).

**Материал и методы.** В одномоментное обсервационное исследование включены 166 человек в возрасте 18-84 (44,6% мужчин), являющихся реконвалесцентами COVID-19. У всех пациентов оценивали данные анамнеза, определяли антропометрические параметры. АО определяли при окружности талии >80 см у женщин и >94 см у мужчин. В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа определяли концентрации биохимических маркеров хронического и острого воспаления: интерферона альфа, интерлейкинов (ИЛ) 1бета (ИЛ-1 $\beta$ ), ИЛ-6, ИЛ-8, моноцитарного хемотаксического фактора 1 (MCP-1), инсулина, С-пептида, С-реактивного белка, определенного высокочувствительным методом (вЧСРБ).

**Результаты.** Реконвалесценты COVID-19 с ПКС и АО имели значительно более высокие уровни ИЛ-6 (3,13 [2,26;4,98] и 1,74 [1,10;3,04] пг/мл,  $p < 0,0001$ , соответственно) и вЧСРБ (3,83 [2,42;10,16] и 2,34 [0,70;5,79] мг/л,  $p = 0,028$ , соответственно), чем без АО. Инсулин и С-пептид продемонстрировали значимость различий у реконвалесцентов COVID-19 с АО независимо от ПКС. Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа показали, что шанс наличия АО у реконвалесцентов COVID-19 с ПКС увеличивается в 1,6 раза при повышении в крови ИЛ-6 на 1 пг/мл (odds ratio (OR) 1,581, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,001-2,416;  $p = 0,047$ ) и в 1,2 раза при повышении в крови инсулина на 1 пг/мл (OR 1,168, 95% ДИ: 1,015-1,343;  $p = 0,030$ ). Наличие АО у мужчин с ПКС ассоциировано с концентрацией в крови ИЛ-6 (OR 1,943, 95% ДИ: 1,018-3,709;  $p = 0,044$ ) и ИЛ-1 $\beta$  (OR 0,591, 95% ДИ: 0,362-0,967;  $p = 0,036$ ). Наличие ПКС у женщин с АО и сердечно-сосудистыми заболеваниями ассоциировано с уровнем MCP-1 (OR 0,991, 95% ДИ: 0,983-0,999;  $p = 0,035$ ).

**Заключение.** У реконвалесцентов COVID-19 с ПКС шанс наличия АО ассоциирован с повышением в крови ИЛ-6 и инсулина. У мужчин шанс наличия АО ассоциирован с повышением ИЛ-6 и снижением ИЛ-1 $\beta$ . У женщин с АО и с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе наличие ПКС ассоциировано с уровнем MCP-1 в крови.

**Ключевые слова:** постковидный синдром, реконвалесценты COVID-19, абдоминальное ожирение, инсулин, интерлейкин-6, интерлейкин-1бета, MCP-1.

**Отношения и деятельность.** Исследование выполнено в рамках бюджетной темы "Формирование когорт детского, подросткового, молодого населения для изучения механизмов и особенностей жизненного цикла человека в российской популяции", госрегистрация № 122031700115-7, при поддержке стипендии Президента РФ № СП-2974.2022.4 и гранта правительства Новосибирской области ГР-24 от 18.06.2024г.

Поступила 31/07-2024

Рецензия получена 02/09-2024

Принята к публикации 19/09-2024



**Для цитирования:** Карасева А. А., Афанасьева А. Д., Гарбузова Е. В., Каштанова Е. В., Полонская Я. В., Шрамко В. С., Логвиненко И. И., Рагино Ю. И. Ассоциации уровней биохимических маркеров хронического и острого воспаления, абдоминального ожирения и постковидного синдрома у реконвалесцентов COVID-19. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(10):4131. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4131. EDN KNNM7Y

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: Sas96@bk.ru

[Карасева А. А.\* — м.н.с., ORCID: 0000-0002-0423-5021, 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, Каштанова Е. В. — д.б.н., в.н.с. с.в.о. зав. лабораторией лаборатории клинических, биохимических, гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0003-2268-4186, Полонская Я. В. — д.б.н., с.н.с. лаборатории клинических, биохимических, гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-3538-0280, Шрамко В. С. — к.м.н., н.с. лаборатории клинических, биохимических, гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-0436-2549, Логвиненко И. И. — д.м.н., профессор, г.н.с. лаборатории профилактической медицины, зам. руководителя по лечебной работе, ORCID: 0000-0003-1348-0253, Рагино Ю. И. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, руководитель, ORCID: 0000-0002-4936-8362].

## Associations of levels of biochemical markers of chronic and acute inflammation, abdominal obesity and post-COVID syndrome in COVID-19 convalescents

Karaseva A. A., Afanasyeva A. D., Garbuzova E. V., Kashtanova E. V., Polonskaya Ya. V., Shramko V. S., Logvinenko I. I., Ragino Yu. I.  
Research Institute for Therapy and Preventive Medicine — branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics.  
Novosibirsk, Russia

**Aim.** To study the associations of abdominal obesity (AO), levels of biochemical markers of chronic and acute inflammation, and post-COVID syndrome (PCS) in coronavirus disease 2019 (COVID-19) convalescents.

**Material and methods.** The cross-sectional observational study included 166 people aged 18-84 (44,6% men) who were COVID-19 convalescents. In all patients, medical history and anthropometric data were collected. AO was defined as waist circumference >80 cm in women and >94 cm in men. In the blood serum, the concentrations of following biochemical markers of chronic and acute inflammation were determined by the enzyme immunoassay method: interferon alpha, interleukins (IL) 1 beta (IL-1 $\beta$ ), IL-6, IL-8, monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), insulin, C-peptide, high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP).

**Results.** COVID-19 convalescents with PCS and AO had significantly higher levels of IL-6 (3,13 [2,26;4,98] and 1,74 [1,10;3,04] pg/ml,  $p < 0,0001$ , respectively) and hsCRP (3,83 [2,42;10,16] and 2,34 [0,70;5,79] mg/l,  $p = 0,028$ , respectively) than without AO. Insulin and C-peptide demonstrated significant differences in COVID-19 convalescents with AO regardless of PCS. Multivariate logistic regression analysis showed that the odds of having AO in COVID-19 convalescents with PCS increased by 1,6 times with an increase in blood IL-6 by 1 pg/ml (odds ratio (OR) 1,581, 95% confidence interval (CI): 1,001-2,416;  $p = 0,047$ ) and by 1,2 times with an increase in blood insulin by 1 pg/ml (OR 1,168, 95% CI: 1,015-1,343;  $p = 0,030$ ). AO in men with PCS is associated with the concentration of IL-6 (OR 1,943, 95% CI: 1,018-3,709;  $p = 0,044$ ) and IL-1 $\beta$  (OR 0,591, 95% CI: 0,362-0,967;  $p = 0,036$ ). PCS in women with AO and cardiovascular diseases is associated with the level of MCP-1 (OR 0,991, 95% CI: 0,983-0,999;  $p = 0,035$ ).

**Conclusion.** In COVID-19 convalescents with PCS, the AO probability is associated with an increase in blood IL-6 and insulin. In men, the AO probability is associated with an increase in IL-6 and a decrease in

IL-1 $\beta$ . In women with AO and a history of cardiovascular diseases, PCS is associated with the level of MCP-1 in the blood.

**Keywords:** post-COVID syndrome, COVID-19 convalescents, abdominal obesity, insulin, interleukin-6, interleukin-1beta, MCP-1.

**Relationships and Activities.** The study was carried out within the budget theme "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) with the support of the scholarship of the President of the Russian Federation № SP-2974.2022.4 and the grant of the Novosibirsk region government GR-24 dated June 18, 2024.

Karaseva A. A. \* ORCID: 0000-0002-0423-5021, Afanasyeva A. D. ORCID: 0000-0001-7875-1566, Garbuzova E. V. ORCID: 0000-0001-5316-4664, Kashtanova E. V. ORCID: 0000-0003-2268-4186, Polonskaya Ya. V. ORCID: 0000-0002-3538-0280, Shramko V. S. ORCID: 0000-0002-0436-2549, Logvinenko I. I. ORCID: 0000-0003-1348-0253, Ragino Yu. I. ORCID: 0000-0002-4936-8362.

\*Corresponding author: Sas96@bk.ru

**Received:** 31/07-2024

**Revision Received:** 02/09-2024

**Accepted:** 19/09-2024

**For citation:** Karaseva A. A., Afanasyeva A. D., Garbuzova E. V., Kashtanova E. V., Polonskaya Ya. V., Shramko V. S., Logvinenko I. I., Ragino Yu. I. Associations of levels of biochemical markers of chronic and acute inflammation, abdominal obesity and post-COVID syndrome in COVID-19 convalescents. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(10):4131. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4131. EDN KNNMTY

АО — абдоминальное ожирение, ИЛ — интерлейкин, ИЛ-1 $\beta$  — интерлейкин 1бета, ИФН — интерферон, ПКС — постковидный синдром, вСРБ — С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, CoRoNaVirus Disease 2019, MCP-1 — Monocyte Chemoattractant Protein 1 (монокитарный хемотаксический фактор 1), OR — odds ratio, SARS-CoV-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2.

## Введение

На сегодняшний день доказано, что жировая ткань, кроме способности накапливать энергию в виде триацилглицеролов, является и самостоятельным эндокринным органом, секретирующим многочисленные соединения с биологической активностью, включая адипоцитокينات. Адипоцитокины представляют собой вещества, которые синтезируются вследствие взаимодействия между самими адипоцитами и иммунными клетками и играют важную роль в энергетическом балансе и гомеостазе [1]. К ним относится широкий спектр различных биомолекул, таких как гормоны (адипонектин, резистин, лептин, висфатин), провоспалительные цитокины — интерлейкины (ИЛ) — ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, монокитарный хемотаксический белок 1-го типа (MCP-1, Monocyte Chemoattractant Protein 1), фактор некроза опухоли-альфа, липока-

лин-2, оментин-1; молекулы системы комплемента (адипсин) и сосудистого гемостаза (ингибитор активатора плазминогена 1-го типа) и др. [2]. Наличие абдоминального ожирения (АО) вызывает хроническую системную воспалительную реакцию слабой степени выраженности, возникающую в результате сочетания повышенной резистентности к инсулину и повышенной продукции медиаторов воспаления за счет увеличения количества висцеральных/абдоминальных адипоцитов [3, 4].

В настоящее время известно, что одним из осложнений новой коронавирусной инфекции (Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)) является развитие постковидного синдрома (ПКС), который характеризуется возникновением различных симптомов после перенесенной острой инфекции и которые, по определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), не могут быть

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- Постковидный синдром (ПКС) — наиболее распространенное осложнение перенесенной коронавирусной инфекции.
- Во всем мире отмечается высокая частота абдоминального ожирения (АО), что усугубляет развитие сердечно-сосудистых заболеваний, особенно в постковидный период.

#### Что добавляют результаты исследования?

- АО и концентрации биохимических маркеров хронического и острого воспаления могут выступать как связующее звено между ПКС и тяжелым течением сердечно-сосудистой патологии у реконвалесцентов COVID-19 (COronaVirus Disease 2019).
- АО у лиц с ПКС ассоциировано с концентрацией в крови интерлейкина-6 и инсулина. У женщин с АО и сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе наличие ПКС ассоциировано с уровнем в крови моноцитарного хемотаксического фактора 1.

### Key messages

#### What is already known about the subject?

- Post-COVID syndrome (PCS) is the most common COVID-19 complication.
- There is a high incidence of abdominal obesity (AO) worldwide, which exacerbates the development of cardiovascular diseases, especially in the post-COVID period.

#### What might this study add?

- AO and concentrations of biochemical markers of chronic and acute inflammation can act as a link between PCS and severe cardiovascular pathology in COVID-19 convalescents.
- AO in individuals with PCS is associated with blood concentrations of interleukin-6 and insulin. In women with AO and a history of cardiovascular diseases, PCS is associated with the blood level of monocyte chemoattractant protein-1.

объяснены другими причинами [5, 6]. Патогенетические механизмы развития ПКС в настоящее время все еще остаются предметом научного медицинского познания. Интерес представляет изучение иммунного ответа, возникающего при инфицировании вирусом SARSCoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2), и его участия в развитии постинфекционных состояний. Реакция иммунной системы после COVID-19 отличается от иммунного ответа, наблюдаемого в ее остром периоде [7]. В соответствии с данными проведенных исследований, в основе патофизиологических механизмов развития тяжелых форм COVID-19 в остром периоде, различных осложнений и летального исхода при данном заболевании лежат ассоциированные с ожирением нарушения метаболических процессов и иммунных реакций, состояние хронического системного воспалительного ответа вследствие гиперсекреции провоспалительных цитокинов, изменения дыхательных объемов, скопление вируса SARSCoV-2 в жировой ткани в связи с более высоким уровнем экспрессии адипоцитами рецепторов [8, 9]. Vojdani A, et al. в своем исследовании показали, что триггерами развития ПКС являются нарушение иммунной регуляции, активация интерферонов (ИФН), ожирение, нарушение микрососудистой регуляции и др. [10].

Актуальность исследований биохимических маркеров хронического и острого воспаления и их связи с наличием АО, крайне высока, поскольку

АО оказывает существенное влияние на развитие сердечно-сосудистых (ССЗ) и многих других неинфекционных заболеваний, что, в свою очередь, может влиять на течение резвившихся состояний и их прогноз в постковидном периоде.

Цель исследования — изучить ассоциации АО, уровней биохимических маркеров хронического и острого воспаления и ПКС у реконвалесцентов COVID-19.

### Материал и методы

Дизайн исследования — одномоментное обсервационное исследование. Исследование проводилось на базе НИИТПМ — филиала ИЦГ СО РАН в 2020–2021 гг. В исследование было включено 166 человек (44,6% мужчин) в возрасте 18–84 лет ( $53,17 \pm 13,19$  года), являющихся реконвалесцентами COVID-19. Критерии включения в исследование: наличие COVID-19, подтвержденное положительным анализом — рибонуклеиновой кислоты (РНК)-коронавируса SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции во время заболевания и/или наличие антител IgG к коронавирусу SARS-CoV-2; истечение 2-х мес. после реконвалесценции.

Все пациенты дали свое информированное согласие на участие в исследовании. Исследование выполнено в рамках бюджетной темы, рег. № 122031700115-7 и было одобрено Этическим комитетом НИИТПМ — филиал ИЦГ СО РАН, г. Новосибирска.

Все пациенты были распределены в 2 группы в соответствии с наличием/отсутствием ПКС, а далее на подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия АО (рисунок 1). АО констатировали при окружности талии  $>80$  см у женщин и  $>94$  см у мужчин.

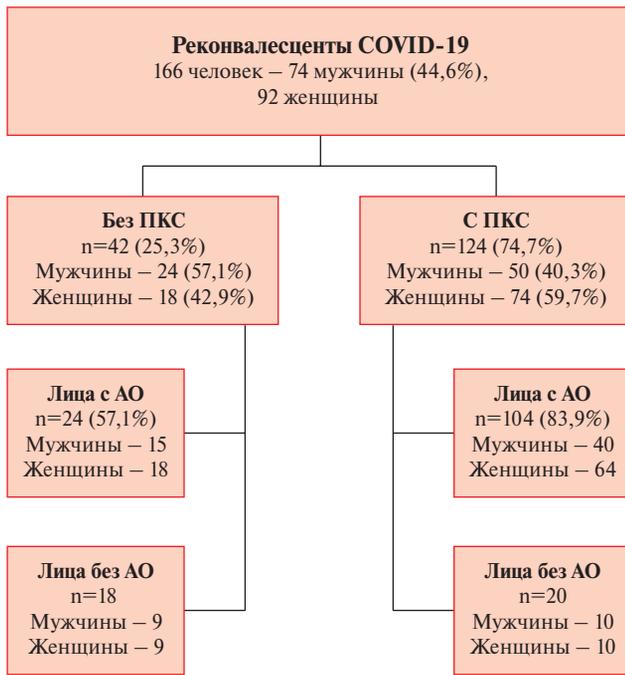


Рис. 1. Блок-схема дизайна исследования.  
Примечание: АО — абдоминальное ожирение, ПКС — постковидный синдром, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, CoRoNa VІrus Disease 2019.

В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с использованием наборов АО "Вектор-Бест" (Россия) были определены уровни биохимических маркеров хронического и острого воспаления — ИФН- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, МСР-1, инсулина, С-пептида, С-реактивного белка, определенным высокочувствительным методом (вчСРБ). Анализ проводился с помощью микропланшетного ридера (Multiscan EX, Thermo, Финляндия), вошера (Thermo, Финляндия) в полуавтоматическом режиме при использовании стандартного программного обеспечения, прилагаемого к анализатору.

Статистическая обработка результатов выполнялась с использованием пакета программ SPSS. Статистические оценки включали дескриптивный анализ числовых характеристик признаков. При распределении количественных показателей, отличным от нормального, данные были представлены как медиана (Me) и интерквартильный размах [Q25;Q75]. Использовали стандартные критерии оценки статистических гипотез: критерий Манна-Уитни для сравнения групп, однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ для оценки отношения шансов (odds ratio — OR). Сравнение групп по частотам выполнялось с помощью таблиц сопряженности с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона. За критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали  $p < 0,05$ .

## Результаты

Сравнительный анализ концентрации исследуемых биохимических маркеров хронического и острого воспаления у пациентов с ПКС и без ПКС, в зависимости от наличия АО, представлен в таблице 1. У лиц с ПКС и АО уровни ИЛ-6 были  $>$  в 1,8 раза

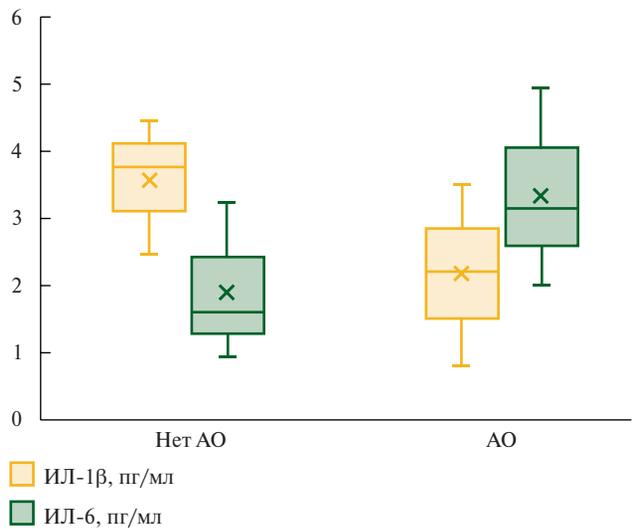
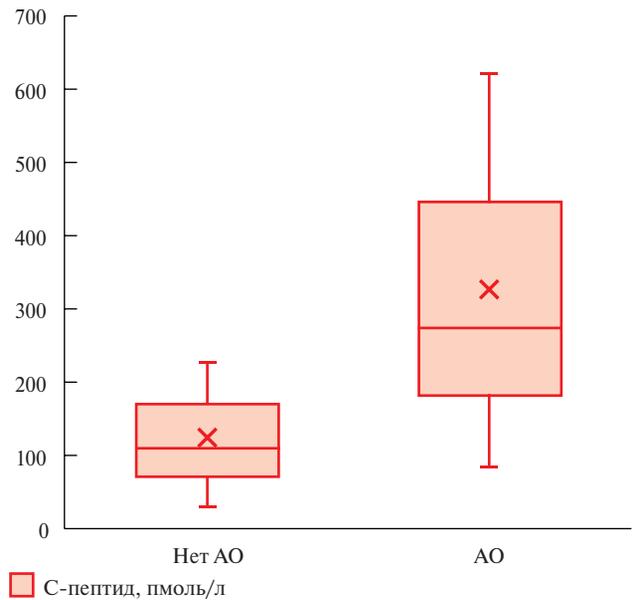


Рис. 2. Уровни биохимических маркеров хронического и острого воспаления у мужчин с ПКС на фоне АО и без него.  
Примечание: АО — абдоминальное ожирение, ИЛ-1 $\beta$  — интерлейкин 1бета, ИЛ-6 — интерлейкин 6, ПКС — постковидный синдром.

( $p < 0,001$ ), вчСРБ  $>$  в 1,6 раза ( $p = 0,028$ ), чем у лиц без АО. В свою очередь, лица, страдающие АО, независимо от наличия ПКС имели более высокие уровни инсулина и С-пептида, чем без АО.

Среди мужчин с ПКС и АО уровень ИЛ-6 был  $>$  в 1,9 раза ( $p < 0,05$ ), уровень С-пептида  $>$  в 2,5 раза ( $p = 0,028$ ), а ИЛ-1 $\beta$   $<$  в 1,7 раза ( $p = 0,018$ ) (рисунок 2), чем у лиц без АО. Не было получено различий по уровням ИФН- $\alpha$ , ИЛ-8, МСР-1, инсулина и вчСРБ. Для мужчин без ПКС было показано, что при АО уровень инсулина  $>$  в 2,9 раза (8,25 [2,43;9,68] vs 2,86 [0,81;5,10] мМЕ/л,  $p = 0,012$ ), а уровень С-пептида  $>$  в 2,4 раза (299,81 [209,62;655,17] vs 123,08 [51,06;193,88] пмоль/л,  $p = 0,010$ ), чем у лиц без АО.

Таблица 1

Уровень биохимических маркеров хронического и острого воспаления у реконвалесцентов COVID-19 в зависимости от наличия ПКС на фоне АО или без него, Ме [Q25;Q75]

Параметр	Нет ПКС, n=42 (25,3%)		p	Есть ПКС, n=124 (74,7%)		p
	АО, n=24 (57,1%)	Нет АО, n=18 (42,9%)		АО, n=104 (83,9%)	Нет АО, n=20 (16,1%)	
ИФН-α, пг/мл	1,82 [0,53;4,69]	3,68 [1,31;11,25]	0,096	2,34 [0,70;5,79]	3,00 [0,85;4,90]	0,778
ИЛ-1β, пг/мл	2,50 [1,97;3,91]	2,11 [1,57;4,56]	0,980	2,42 [1,70;3,52]	2,60 [1,75;4,10]	0,654
ИЛ-6, пг/мл	2,81 [1,70;4,89]	2,84 [1,46;5,30]	0,722	3,13 [2,26;4,98]	1,74 [1,10;3,04]	<0,001
ИЛ-8, пг/мл	8,80 [6,54;12,86]	7,65 [4,98;10,64]	0,297	8,98 [5,81;12,26]	8,42 [5,08;10,08]	0,461
МСР-1, пг/мл	350,31 [258,19;461,94]	341,52 [226,16;426,08]	0,675	339,80 [260,96;437,27]	299,01 [195,60;379,91]	0,071
Инсулин, мМЕ/л	7,71 [1,90;9,57]	2,43 [0,38;5,75]	0,005	5,29 [1,52;11,46]	1,83 [0,26;6,71]	0,004
С-пептид, пмоль/л	221,94 [88,97;572,10]	73,43 [50,00;153,76]	0,003	209,62 [62,49;561,08]	86,10 [32,40;206,34]	0,004
вСРБ, мг/л	4,85 [2,21;10,27]	7,71 [1,90;9,57]	0,084	3,83 [2,42;10,16]	2,34 [0,70;5,79]	0,028

Примечание: вСРБ — С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом, ИФН-α — интерферон-альфа, ИЛ-1β — интерлейкин 1бета, ИЛ-6 — интерлейкин 6, ИЛ-8 — интерлейкин 8, Ме [Q25;Q75] — медиана [интерквартильный размах], ПКС — постковидный синдром, АО — абдоминальное ожирение, МСР-1 — моноцитарный хемотаксический фактор 1, COVID-19 — COroNa VІrus Disease 2019.

Таблица 2

Многофакторный логистический регрессионный анализ ассоциаций АО с биохимическими маркерами хронического и острого воспаления у реконвалесцентов COVID-19 с наличием ПКС (со стандартизацией по полу и возрасту)

Показатель	Все обследованные		Мужчины		Женщины	
	OR (95% ДИ)	p	OR (95% ДИ)	p	OR (95% ДИ)	p
Возраст, на 1 год	1,015 (0,969-1,063)	0,528	0,982 (0,920-1,049)	0,593	1,053 (0,973-1,140)	0,197
ИЛ-1β, на 1 пг/мл	0,889 (0,749-1,054)	0,176	0,591 (0,362-0,967)	0,036	1,273 (0,554-2,925)	0,569
ИЛ-6, на 1 пг/мл	1,581 (1,001-2,416)	0,047	1,943 (1,018-3,709)	0,044	1,152 (0,619-2,143)	0,655
МСР-1, на 1 пг/мл	1,004 (0,999-1,009)	0,130	0,998 (0,989-1,007)	0,634	1,006 (0,998-1,014)	0,127
Инсулин, на 1 мМЕ/л	1,168 (1,015-1,343)	0,030	1,151 (0,931-1,424)	0,194	1,210 (0,863-1,698)	0,269
вСРБ, на 1 мг/л	1,032 (0,944-1,129)	0,484	0,996 (0,883-1,124)	0,951	1,043 (0,917-1,186)	0,520

Примечание: ДИ — доверительный интервал, вСРБ — С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом, ИЛ-1β — интерлейкин 1бета, ИЛ-6 — интерлейкин 6, ИЛ-8 — интерлейкин 8, МСР-1 — моноцитарный хемотаксический фактор 1, ПКС — постковидный синдром, COVID-19 — COroNa VІrus Disease 2019, OR — odds ratio (отношение шансов).

Таблица 3

Многофакторный логистический регрессионный анализ ассоциаций ПКС у лиц с ССЗ на фоне АО с биохимическими маркерами хронического и острого воспаления (со стандартизацией по возрасту)

Показатель	Мужчины		Женщины	
	OR (95% ДИ)	p	OR (95% ДИ)	p
Возраст, на 1 год	1,018 (0,967-1,071)	0,507	1,007 (0,901-1,125)	0,901
ИЛ-1β, на 1 пг/мл	1,090 (0,674-1,762)	0,725	0,806 (0,525-1,239)	0,806
ИЛ-6, на 1 пг/мл	1,047 (0,636-1,724)	0,857	1,204 (0,645-2,247)	0,560
МСР-1, на 1 пг/мл	0,997 (0,990-1,004)	0,355	0,991 (0,983-0,999)	0,035
Инсулин, на 1 мМЕ/л	1,016 (0,913-1,131)	0,772	0,936 (0,843-1,039)	0,216
вСРБ, на 1 мг/л	1,055 (0,943-1,179)	0,349	0,977 (0,893-1,068)	0,608

Примечание: ДИ — доверительный интервал, вСРБ — С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом, ИЛ-1β — интерлейкин 1бета, ИЛ-6 — интерлейкин 6, ИЛ-8 — интерлейкин 8, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, МСР — моноцитарный хемотаксический фактор 1, OR — odds ratio (отношение шансов).

Среди женщин с ПКС и АО уровень ИЛ-6 был > в 1,8 раза (p=0,012), уровень МСР-1 > в 1,5 раза (p=0,008), уровень С-пептида > в 2,4 раза (p=0,038), уровень инсулина > в 6,5 раза (p=0,002) чем у женщин без АО (рисунок 3). Различий по уровням ИФН-α, ИЛ-1β, ИЛ-8, вСРБ получено

не было. Для женщин без ПКС и АО различий по уровню исследуемых биохимических маркеров хронического и острого воспаления получено не было.

Проведенный далее пошаговый многофакторный логистический регрессионный анализ у реконвалесцентов COVID-19 с ПКС продемонстрировал ассоциации исследованных биомолекул с наличием АО (таблица 2). Так, АО у лиц с ПКС ассоциировано с концентрацией в крови ИЛ-6 и инсулина. У мужчин с ПКС шанс наличия АО повышается в ~2 раза с увеличением уровня ИЛ-6 на 1 пг/мл и снижается на 50% при увеличении уровня ИЛ-1 $\beta$ .

На следующем этапе статистического анализа исследуемые биомолекулы были включены в другую модель логистического регрессионного анализа, где в качестве зависимой переменной использовали наличие ПКС, а в качестве независимых переменных — возраст и все исследуемые в данной работе биохимические маркеры хронического и острого воспаления, показавшие статистически значимую разницу между подгруппами (таблица 3). Целью данного анализа было определение ассоциаций ПКС у лиц с ССЗ на фоне АО и исследуемых биохимических маркеров хронического и острого воспаления. Было выявлено, что у женщин с АО и ССЗ в анамнезе наличие ПКС ассоциировано с уровнем MCP-1 в крови.

## Обсуждение

Согласно данным настоящего исследования, лица с ПКС и наличием/отсутствием АО значительно различаются по содержанию биохимических маркеров хронического и острого воспаления: у лиц с АО и наличием ПКС уровни ИЛ-6 и вчСРБ выше, чем у лиц без АО. Большинство исследований, посвященных анализу провоспалительных цитокинов, демонстрируют связь между продукцией ИЛ-6 висцеральной жировой тканью и секрецией вчСРБ, высокая концентрация которого, в свою очередь, приводит к атеровоспалительным процессам [11]. Известно, что повышенный уровень ИЛ-6 ассоциируется с развитием эндотелиальной дисфункции, усилением агрегации тромбоцитов, увеличением артериального давления, нарушением соотношения атерогенных и антиатерогенных липопротеинов и, как итог, — с неблагоприятными кардиоваскулярными исходами [12, 13]. Мы считаем, что эти данные могут вносить свой вклад в развитие и течение постковидных осложнений, в частности ПКС.

Выраженная иммунная дисрегуляция, возникающая во время острого периода COVID-19, продолжается и при ПКС, в частности, в литературе описано персистирующее повышение биомаркеров (ИЛ-6, ИЛ-18 и др.) [14]. В проведенном крупном метаанализе, посвященном изучению биомаркеров воспаления в сыворотке крови у выживших после COVID-19 с ПКС и без него, было выявлено, что более высокие уровни вчСРБ и ИЛ-6 обнаружены

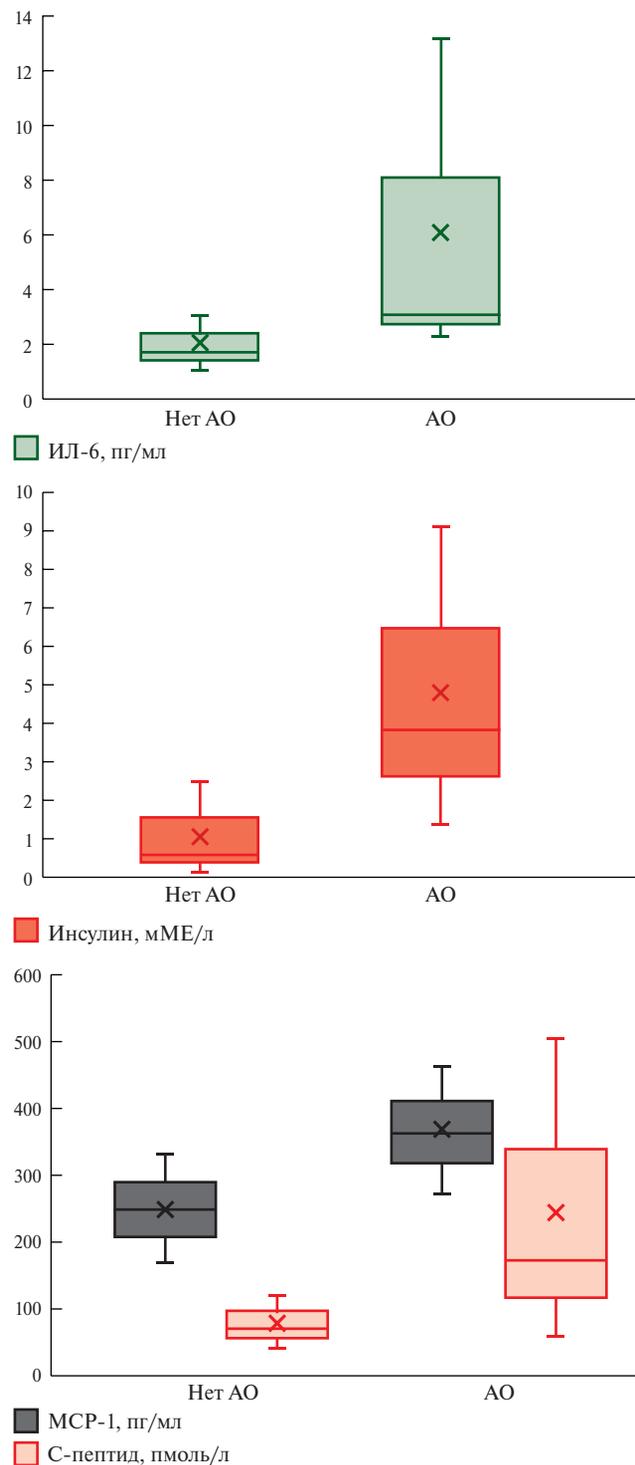


Рис. 3 Уровни биохимических маркеров хронического и острого воспаления у женщин с ПКС на фоне АО и без него.

Примечание: АО — абдоминальное ожирение, ИЛ-6 — интерлейкин 6, ПКС — постковидный синдром, MCP-1 — моноцитарный хемотаксический фактор 1.

у лиц с ПКС, чем у тех, у кого ПКС не было [15], что согласуется с данными, полученными нами.

Однако мы выявили значимое повышение уровня ИЛ-6 и снижение ИЛ-1 $\beta$  только среди лиц мужского пола с ПКС, страдающих АО, что вызывает

особый интерес. Известно, что различия в иммунном ответе по признаку пола варьируются на протяжении всего жизненного цикла. Эти эффекты могут быть обусловлены половыми гормонами: эстрадиолом, прогестероном и андрогенами [16]. У мужчин в пожилом возрасте в связи со снижением выработки тестостерона растет продукция воспалительных цитокинов [17]. В ряде исследований выявлено наличие связей между уровнем тестостерона и ИЛ-6. Так, Maggio M, et al. продемонстрировали статистически значимую отрицательную корреляцию между уровнем цитокина и содержанием как общего, так свободного тестостерона [18]. Вероятно, с этим связано повышение уровня ИЛ-6 у мужчин с АО и ПКС, т.к. в настоящем исследовании на долю мужчин >60 лет приходится 30% от всех лиц мужского пола.

Полученные нами данные в отношении ИЛ-1 $\beta$  носят противоречивый характер. Известно, что ИЛ-1 $\beta$  является цитокином с широким спектром действия, который играет важную роль в первичной иммунной ответной реакции организма на воздействие патогенов [19]. Мы выявили, что у мужчин с ПКС концентрация ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке крови снижается при АО (3,93 [2,61;4,64] vs 2,37 [0,96;3,69] пг/мл,  $p=0,19$ ). Однако в литературе описано повышение уровня данного цитокина при ожирении [20]. Вероятнее всего, на уровень ИЛ-1 $\beta$  ПКС влияет в большей степени, т.к. у лиц с АО тяжелее протекает острая стадия COVID-19. Данные, представленные Fawzy S, et al., показывают, что тяжелое течение COVID-19 и, как следствие, выраженная иммуносупрессия, ассоциировано со сниженным уровнем данного цитокина в крови [21]. Полученные результаты требуют дополнительного изучения.

МСП-1 является цитокином из семейства хемокинов и вызывает миграцию лейкоцитов в зону воспаления. Он играет важную роль в развитии целого ряда заболеваний, для которых характерна инфильтрация мононуклеарных клеток, включая атеросклероз [22]. Piemonti L, et al. установили, что у лиц с избыточной массой тела и ожирением уровень МСП-1 в крови был независимо ассоциирован с риском смерти от ССЗ [23]. Также показана его роль в развитии инсулинорезистентности [24]. Данные мировой литературы демонстрируют ассоциации уровня МСП-1 в крови с тяжелым течением острого периода COVID-19, и данная молекула рассматривается как потенциальный биомаркер тяжелой стадии заболевания [25]. Полученные нами результаты в отношении МСП-1 не противоречат данным приведенных исследований, однако стоит

отметить, что для оценки роли МСП-1 в развитии ПКС требуется большее количество исследований.

Пациенты с АО входят в группу повышенного риска развития сердечно-сосудистых осложнений за счет биологической активности висцеральной жировой ткани [26]. Полученные в ходе исследования данные демонстрируют специфические изменения цитокинового профиля у пациентов с ПКС и АО, что свидетельствует о необходимости разработки персонализированных профилактических мероприятий у данной категории пациентов.

К ограничениям исследования можно отнести относительно небольшой размер исследуемых подгрупп и использование в качестве метода оценки уровня биохимических маркеров хронического и острого воспаления иммуноферментного анализа.

## Заключение

Результаты проведенного исследования показывают, что уровни некоторых биохимических маркеров хронического и острого воспаления значительно различаются в зависимости от наличия АО. Так, у лиц с ПКС и АО были выявлены более высокие уровни ИЛ-6 и вСРБ. Однако вне зависимости от наличия ПКС у лиц с АО были более высокими уровни инсулина и С-пептида. Примечательно, что у лиц мужского пола с ПКС и АО данная ассоциация сохранялась только в отношении ИЛ-6, а уровень ИЛ-1 $\beta$  был ниже, что, вероятно, может быть объяснено тяжелым течением острого периода COVID-19. У женщин с АО и ССЗ в анамнезе наличие ПКС ассоциировано с уровнем МСП-1 в крови.

Полученные данные демонстрируют сложные патогенетические ассоциации между активностью жировой ткани и развитием осложнений после перенесенной COVID-19. Можно предположить, что сочетание ПКС с кардиометаболическими факторами риска приводит к более тяжелому течению сердечно-сосудистой патологии у реконвалесцентов COVID-19.

**Отношения и деятельность.** Исследование выполнено в рамках бюджетной темы "Формирование когорт детского, подросткового, молодого населения для изучения механизмов и особенностей жизненного цикла человека в российской популяции", госрегистрация № 122031700115-7, при поддержке стипендии Президента РФ № СП-2974.2022.4 и гранта правительства Новосибирской области ГР-24 от 18.06.2024г.

## Литература/References

1. Cao H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease. *J Endocrinol.* 2014;220(2):47-59. doi:10.1530/JOE-13-0339.
2. Ragino Yul, Shcherbakova LV, Oblaukhova VI, et al. Blood adipokins in young people with early ischemic heart disease on the back-

ground of abdominal obesity. *Kardiologija.* 2021;61(4):32-8. (In Russ.) Рагино Ю.И., Щербакова Л.В., Облаухова В.И. и др. Адипокины крови у молодых людей с ранней ишемической болезнью сердца на фоне абдоминального ожире-

- ния. Кардиология. 2021;61(4):32-8. doi:10.18087/cardio.2021.4.n1369.
3. Chait A, den Hartigh LJ. Adipose tissue distribution, inflammation and its metabolic consequences, including diabetes and cardiovascular disease. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:22. doi:10.3389/fcvm.2020.00022.
  4. Kwaifa IK, Bahari H, Yong YK, et al. Endothelial dysfunction in obesity-induced inflammation: molecular mechanisms and clinical implications. *Biomolecules.* 2020;10(2):291. doi:10.3390/biom10020291.
  5. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;15:395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
  6. Abdallah SJ, Voduc N, Corrales-Medina VF, et al. Symptoms, pulmonary function, and functional capacity four months after COVID-19. *Ann Am Thorac Soc.* 2021;18(11):1912-7. doi:10.1513/AnnalsATS.202012-1489RL.
  7. Bekbossynova M, Tauekelova A, Sailybayeva A, et al. Unraveling acute and post-COVID cytokine patterns to anticipate future challenges. *J Clin Med.* 2023;12(16):5224. doi:10.3390/jcm12165224.
  8. Dalamaga M, Christodoulatos G, Karampela I, et al. Understanding the co-epidemic of obesity and COVID-19: current evidence, comparison with previous epidemics, mechanisms, and preventive and therapeutic perspectives. *Curr Obes Rep.* 2021;10(3):214-43. doi:10.1007/s13679-021-00436-y.
  9. Gkogkou E, Barnasas G, Vougas K, et al. Expression profiling meta-analysis of ACE2 and TMPRSS2, the putative anti-inflammatory receptor and priming protease of SARS-CoV-2 in human cells, and identification of putative modulators. *Redox Biol.* 2020;36:101615. doi:10.1016/j.redox.2020.101615.
  10. Vojdani A, Vojdani E, Saidara E, et al. Persistent SARS-CoV-2 infection, EBV, HHV-6 and other factors may contribute to inflammation and autoimmunity in long COVID. *Viruses.* 2023;15(2):400. doi:10.3390/v15020400.
  11. Verbovoy AF, Verbovaya NI, Dolgikh YuA. Obesity is the basis of metabolic syndrome. *Obesity and metabolism.* 2021;18(2):142-9. (In Russ.) Вербовой А. Ф., Вербовая Н. И., Долгих Ю. А. Ожирение — основа метаболического синдрома. *Ожирение и метаболизм.* 2021;18(2):142-9. doi:10.14341/omet12707.
  12. Popkova TV, Novikov DS, Nasonov EL. Interleukin 6 and cardiovascular pathology for rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice.* 2011;49(4):64-72. (In Russ.) Попкова Т. В., Новиков Д. С., Насонов Е. Л. Интерлейкин-6 и сердечно-сосудистая патология при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология.* 2011;49(4):64-72.
  13. Udachkina EV, Novikova DS, Popkova TV, et al. Role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology Journal.* 2013;7(3):25-32. (In Russ.) Удачкина Е. В., Новикова Д. С., Попкова Т. В. и др. Роль интерлейкина 6 в развитии атеросклероза при ревматоидном артрите. *Современная ревматология.* 2013;7(3):25-32. doi:10.14412/1996-7012-2013-7.
  14. Gorodin VN, Nesterova IV, Matushkina VA, et al. High levels of cytokines IL-17A, IL-18, VEGF-A are biomarkers of the incompleteness of the immune inflammatory process, signaling the danger of developing postcovid syndrome in the period of COVID-19 reconvalescence. *Infectious Diseases.* 2023;21(4):12-20. (In Russ.) Городин В. Н., Нестерова И. В., Матушкина В. А. и др. Высокие уровни цитокинов IL-17A, IL-18, VEGF-A в периоде реконвалесценции COVID-19 — биомаркеры незавершенности иммунного воспаления тельного процесса, сигнализирующие об опасности развития постковидного синдрома. *Инфекционные болезни.* 2023;21(4):12-20. doi:10.20953/1729-9225-2023-4-12-20.
  15. Yong SJ, Halim A, Halim M, et al. Inflammatory and vascular biomarkers in post-COVID-19 syndrome: A systematic review and meta-analysis of over 20 biomarkers. *Rev Med Virol.* 2023;33(2):e2424. doi:10.1002/rmv.2424.
  16. Lagereva YuG, Belyaeva SV, Beykin YaB, et al. Gender specific immune status differences in children and adults. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal.* 2012;6(4):363-9. (In Russ.) Лагеререва Ю. Г., Беляева С. В., Бейкин Я. Б. и др. Гендер-специфические иммунологические различия у детей и взрослых. *Российский иммунологический журнал.* 2012; 6(4):363-9.
  17. Khripun IA, Gusova ZR, Dzantieva EO, et al. Testosterone as a tool of metabolic control of men's health (review). *Medical Herald of the South of Russia.* 2014;(4):19-22. (In Russ.) Хрипун И. А., Гусова З. Р., Дзантиева Е. О. и др. Тестостерон как инструмент метаболического контроля мужского здоровья (обзор литературы). *Медицинский вестник Юга России.* 2014;(4):19-22. doi:10.21886/2219-8075-2014-4-19-22.
  18. Maggio M, Lauretani F, Ceda GP, et al. Association between hormones and metabolic syndrome in older Italian men. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54(12):1832-8. doi:10.1111/j.1532-5415.2006.00963.x.
  19. Ilyina AE, Stanislav ML, Denisov LN, et al. Interleukin-1 как медиатор воспаления i терапевтическая мишень. *Rheumatology Science and Practice.* 2011;49(5):62-71. (In Russ.) Ильина А. Е., Станислав М. Л., Денисов Л. Н. и др. Интерлейкин-1 как медиатор воспаления и терапевтическая мишень. *Научно-практическая ревматология.* 2011;49(5):62-71.
  20. Scherbakov VI, Skosyreva GA, Ryabichenko TI, et al. Cytokines and regulation of glucose and lipid metabolism in the obesity. *Obesity and metabolism.* 2022;19(3):317-23. (In Russ.) Щербиков В. И., Скосырева Г. А., Рябиченко Т. И. и др. Цитокины и регуляция метаболизма глюкозы и липидов при ожирении. *Ожирение и метаболизм.* 2022;19(3):317-23. doi:10.14341/omet12863.
  21. Fawzy S, Ahmed MM, Alsayed BA, et al. IL-2 and IL-1β patient immune responses are critical factors in SARS-CoV-2 infection outcomes. *J Pers Med.* 2022;12(10):1729. doi:10.3390/jpm12101729.
  22. Nikitina VV, Zaharova NB. Value MCP-1 as predict vascular disturbances. *Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2010;6(4):786-90. (In Russ.) Никитина В. В., Захарова Н. Б. Значение MCP-1 как предиктора сосудистых нарушений. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2010;6(4):786-90.
  23. Piemonti L, Calori G, Lattuada G, et al. Association between plasma monocyte chemoattractant protein-1 concentration and cardiovascular disease mortality in middle-aged diabetic and nondiabetic individuals. *Diabetes Care.* 2009;32(11):2105-10. doi:10.2337/dc09-0763.
  24. Timofeev YuS, Dzhiyeva ON, Drapkina OM. Biological markers in obesity: fundamental and clinical and laboratory aspects. Moscow: LLC "Silicea-Polygraph", 2024. 108 p. (In Russ.) Тимофеев Ю. С., Джиоева О. Н., Драпкина О. М. Биологические маркеры при ожирении: фундаментальные и клинико-лабораторные аспекты. М.: ООО "Силицея-Полиграф", 2024. 108 с. ISBN: 978-5-6050540-9-2. doi:10.15829/ROPNIZ-t1-2024. EDN JZFEJM.
  25. Singh S, Anshita D, Ravichandiran V. MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. *International Immunopharmacol.* 2021;101(Pt B):107598. doi:10.1016/j.intimp.2021.107598.
  26. Viktorova IA, Moiseeva MV, Shirлина NG, et al. Abdominal obesity is an independent risk factor for the development of fatal and non-fatal cardiovascular events according to the prospective observational epidemiological study ESSE-RF2. *Russian Journal of Preventive Medicine.* 2022;25(6):40-6. (In Russ.) Викторова И. А., Моисеева М. В., Ширлина Н. Г. и др. Абдоминальное ожирение — независимый фактор риска развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий по данным проспективного наблюдательного эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ2. *Профилактическая медицина.* 2022;25(6):40-6. doi:10.17116/profmed20222506140.

## Предоперационные факторы риска сердечно-сосудистых осложнений в некардиальной хирургии

Мурашко С. С.<sup>1,2</sup>, Бернс С. А.<sup>3</sup>, Пасечник И. Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ "Объединенная больница с поликлиникой" УД Президента РФ. Москва; <sup>2</sup>ФГБУ ДПО "Центральная государственная медицинская академия" УД Президента РФ. Москва; <sup>3</sup>ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва, Россия

**Цель.** Выявление предоперационных факторов, ассоциированных с любыми сердечно-сосудистыми осложнениями (Any Cardiovascular Events — AnyCVE), разработка на их основе индекса риска развития AnyCVE.

**Материал и методы.** Проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование базы данных пациентов, подвергшихся некардиальным хирургическим вмешательствам в 2018 и 2020 гг. В зависимости от исходов выделены 2 группы пациентов с развитием AnyCVE и без AnyCVE на госпитальном этапе после внесердечных оперативных вмешательств. Проведен сравнительный анализ >60 предоперационных показателей (ПП), отражающих состояние пациента, и показателей, характеризующих планируемое оперативное вмешательство; анализ ассоциативной связи ПП с вероятностью развития AnyCVE; построена прогностическая модель (ПМ), на основании которой разработан простой индекс риска AnyCVE. Проведено сравнение качества моделей, основанных на индексе риска AnyCVE (ПМ1) и индексе кардиального риска (ПМ2).

**Результаты.** Сравнительный анализ ПП пациентов с развитием AnyCVE (n=392) и без AnyCVE (n=2545) выявил статистически значимые различия по ряду показателей, которые проанализированы на наличие ассоциативных связей с вероятностью развития AnyCVE. Выявлены факторы, ассоциированные с AnyCVE: возраст  $\geq 62$  лет, уровень глюкозы  $\geq 5,59$  ммоль/л, уровень С-реактивного белка  $\geq 2,08$  г/л, D-димера  $\geq 0,640$  мкг/мл, количество хронических неинфекционных заболеваний, область операции, вид анестезиологического пособия, на основании которых разработана ПМ1. Сформирован простой индекс AnyCVE: прогностическая значимость каждого фактора оценена в баллах, сумму баллов  $\geq 4$  предложено расцени-

вать как высокий риск развития AnyCVE. В стратификации риска AnyCVE прогностическая ценность разработанной ПМ1 (площадь под кривой 0,862 с 95% доверительным интервалом 0,721-1,000, чувствительность 69,2%, специфичность 89,5%) превосходит ПМ2, основанную на критериях индекса кардиального риска (площадь под кривой 0,578 с 95% доверительным интервалом 0,546-0,609,  $p < 0,001$ , чувствительность 25,0%, специфичность 90,4%).

**Заключение.** Выделены предоперационные факторы, позволяющие улучшить стратификацию риска AnyCVE в некардиальной хирургии. Для практического применения предложен простой индекс риска AnyCVE.

**Ключевые слова:** предоперационные факторы, любые сердечно-сосудистые осложнения, некардиальная хирургия.

**Отношения и деятельность:** нет.

Поступила 17/07-2024

Рецензия получена 31/07-2024

Принята к публикации 19/09-2024



**Для цитирования:** Мурашко С. С., Бернс С. А., Пасечник И. Н. Предоперационные факторы риска сердечно-сосудистых осложнений в некардиальной хирургии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(10):4119. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4119. EDN IBQGPV

### Preoperative risk factors for cardiovascular events in non-cardiac surgery

Murashko S. S.<sup>1,2</sup>, Berns S. A.<sup>3</sup>, Pasechnik I. N.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>United Hospital and Polyclinic of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation. Moscow; <sup>2</sup>Central State Medical Academy of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation. Moscow; <sup>3</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

**Aim.** To identify preoperative factors associated with any cardiovascular events (AnyCVE), and to develop an AnyCVE risk index based on them.

**Material and methods.** This single-center retrospective cohort study included patients who underwent non-cardiac surgery in 2018 and 2020. Depending on the outcomes, 2 groups of patients with AnyCVE and without AnyCVE at the hospital stage after non-cardiac surgeries were identified. A comparative analysis of >60 preoperative factors reflecting the patient's condition and elective surgical intervention was

performed. An analysis of the associative relationship of preoperative indicators with the probability of AnyCVE was carried out; a prognostic model (PM) was built, based on which a simple risk index of AnyCVE was developed. We compared the quality of models based on the AnyCVE risk index (PM1) and the cardiac risk index (PM2).

**Results.** A comparative analysis of the preoperative indicators of patients with AnyCVE (n=392) and without AnyCVE (n=2545) revealed significant differences in a number of parameters that were analyzed

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: murashkos@mail.ru

[Мурашко С. С.\* — к.м.н., зам. главного врача, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии, ORCID: 0000-0001-7124-1918, Бернс С. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и общей врачебной практики, ORCID: 0000-0003-1002-1895, Пасечник И. Н. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии, ORCID: 0000-0002-8121-4160].

for associations with the probability of AnyCVE. The following factors associated with AnyCVE were identified: age  $\geq 62$  years, glucose level  $\geq 5,59$  mmol/l, C-reactive protein level  $\geq 2,08$  g/l, D-dimer  $\geq 0,640$   $\mu\text{g/ml}$ , some noncommunicable diseases, surgical area, type of anesthesia, on the basis of which PM1 was developed. A simple AnyCVE index was formed as follows: the prognostic significance of each factor was assessed in points; the sum  $\geq 4$  was proposed to be regarded as a high risk of AnyCVE. In AnyCVE risk stratification, the prognostic value of the developed PM1 (area under the curve of 0,862 with a 95% confidence interval of 0,721-1,000, sensitivity 69,2%, specificity 89,5%) exceeds PM2 based on the cardiac risk index criteria (area under the curve of 0,578 with a 95% confidence interval of 0,546-0,609,  $p < 0,001$ , sensitivity 25,0%, specificity 90,4%).

**Conclusion.** Preoperative factors that improve AnyCVE risk stratification in non-cardiac surgery are identified. A simple AnyCVE risk index is proposed for practical use.

**Keywords:** preoperative factors, any cardiovascular events, non-cardiac surgery.

**Relationships and Activities:** none.

Murashko S. S.\* ORCID: 0000-0001-7124-1918, Berns S. A. ORCID: 0000-0003-1002-1895, Pasechnik I. N. ORCID: 0000-0002-8121-4160.

\*Corresponding author:  
murashkos@mail.ru

**Received:** 17/07-2024

**Revision Received:** 31/07-2024

**Accepted:** 19/09-2024

**For citation:** Murashko S. S., Berns S. A., Pasechnik I. N. Preoperative risk factors for cardiovascular events in non-cardiac surgery. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(10):4119. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4119. EDN IBQGPV

АД — артериальное давление, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспарагинаминотрансфераза, аЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, КОА — комбинированная анестезия, КФС — колонофиброскопия, МНО — международное нормализованное отношение, ПМ — прогностическая модель, ПП — предоперационные показатели, САД — систолическое АД, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССС — сердечно-сосудистая система, СРБ — С-реактивный белок, ТВА — тотальная внутривенная анестезия, ТЭО — тромбоэмболические осложнения, ХМ-ЭКГ — холтеровское мониторирование электрокардиограммы, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, АUC — Area Under the ROC Curve (площадь под ROC-кривой), AnyCVE — Any Cardio-Vascular Events, Hb — гемоглобин, Hct — гематокрит, MACE — Major Adverse Cardiac Events, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, RCRI — Revised Cardiac Risk Index.

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- Используемые в настоящее время прогностические факторы и модели разрабатывались для предсказания вероятности развития MACE (Major Adverse Cardiac Events).

#### Что добавляют результаты исследования?

- Впервые представлена сравнительная характеристика предоперационных показателей у пациентов, подвергшихся некардиальным оперативным вмешательствам, в зависимости от развития в послеоперационном периоде AnyCVE (Any Cardio-Vascular Events) и без AnyCVE.
- Выделены предоперационные факторы, связанные с увеличением отношения шансов (OR — Odds Ratio) развития AnyCVE, и имеющие прогностическую ценность в предсказании развития AnyCVE.
- Создана модель, включающая 7 предоперационных факторов и обладающая хорошим прогностическим качеством, на основе которой предложен простой индекс риска AnyCVE.

### Key messages

#### What is already known about the subject?

- The currently used prognostic factors and models were developed to predict the probability of major adverse cardiac events.

#### What might this study add?

- For the first time, a comparative characteristic of preoperative parameters in patients who underwent non-cardiac surgeries was presented, depending on the development of any cardiovascular events (AnyCVE) in the postoperative period and without AnyCVE.
- Preoperative factors associated with an increase in the odds ratio (OR) of AnyCVE and having prognostic value in predicting the AnyCVE were identified.
- A model was created that includes 7 preoperative factors and has good prognostic quality, on the basis of which a simple AnyCVE risk index was proposed.

## Введение

Высокая значимость сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в структуре заболеваемости, смертности, а также в оценке безопасности при проведении хирургических вмешательств способствовала появлению термина MACE (Major Adverse Cardiac Events), обозначающего "серьезные неблагоприятные кардиальные события", которые

включают сердечно-сосудистую смерть, острый инфаркт миокарда (ИМ) и ишемический инсульт [1]. Исторически термин MACE начали использовать в середине 1990-х гг как комбинированную конечную точку внутрибольничных осложнений после чрескожных коронарных вмешательств. В настоящее время MACE широко используют для оценки сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в различ-

ных клинических исследованиях, в т.ч. для оценки послеоперационных ССО. Исследования, оценивающие развитие ССО у пациентов, подвергающихся некардиальным хирургическим вмешательствам, свидетельствуют о снижении MACE с 3,9% в начале 2000-х гг [2] до 1,4-0,5% к концу второго десятилетия XXI века [3, 4]. Такая тенденция MACE при некардиальных вмешательствах стала возможной благодаря внедрению в практическую врачебную деятельность рекомендаций, разработанных на основании результатов научных исследований с использованием принципов доказательной медицины. Следует отметить, что во многих современных научных исследованиях для определения конечных точек сердечно-сосудистых событий в послеоперационном периоде наряду с ИМ, инсультом, сердечно-сосудистыми смертями, стали использовать и другие события: нестабильную стенокардию, реваскуляризацию миокарда, сердечную недостаточность (СН), нарушения ритма сердца и проводимости, тромбоэмболические события и т.д. [5]. Любые осложнения, развившиеся в послеоперационном периоде, приводят к экономическим затратам, преимущественно за счет увеличения длительности госпитализации. Такое заключение было сделано на основании систематического обзора результатов 38 научных исследований [6]. Анализ течения послеоперационного периода при некардиальных хирургических вмешательствах отечественными исследователями показал, что любые ССО приводят к достоверному увеличению длительности госпитализации и сопровождаются ухудшением клинического состояния пациента. Клиническая и экономическая значимость вышеуказанного факта способствовала появлению нового термина для обозначения совокупности любых ССО в послеоперационном периоде — AnyCVE (Any Cardiovascular Events) [7]. Изучение факторов, не только снижающих риск смерти, но влияющих на качество и экономическую эффективность лечения, — это тренд, отражающий основные тенденции научных исследований настоящего времени [8].

Стратификации риска послеоперационных ССО начали уделять серьезное внимание с середины XXв. В 1977г Goldman Lee на основании ретроспективного анализа 1000 пациентов после некардиальных вмешательств предложил индекс кардиального риска, который в последующем был неоднократно модифицирован и в виде пересмотренного индекса сердечного риска (RCRI — Revised Cardiac Risk Index) рекомендован и наиболее часто используется в практической деятельности, несмотря на большие различия прогностической значимости данного индекса в разных медицинских учреждениях [9]. Наряду с RCRI рекомендованы к использованию и другие шкалы и индексы, включающие различные перечни показателей, порой требующих про-

ведения дополнительных дорогостоящих исследований. Ранее предложенные прогностические модели (ПМ) имеют преимущества и ограничения, но принципиальным является то, что они были разработаны и применяются преимущественно с целью стратификации MACE [9, 10]. Попытки использования рекомендованных для стратификации кардиального риска в некардиальной хирургии шкал и индексов с целью предсказания вероятности развития AnyCVE не продемонстрировали их высокую прогностическую ценность [11].

Цель исследования — выявление предоперационных факторов, ассоциированных с любыми сердечно-сосудистыми осложнениями (AnyCVE), разработка на их основе индекса риска развития AnyCVE.

## Материал и методы

Проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование. Выполнен сравнительный анализ характеристик групп пациентов в зависимости от развития послеоперационных AnyCVE или без AnyCVE, определена ассоциативная связь предоперационных показателей (ПП) с развитием AnyCVE. Разработана ПМ1 вероятности развития AnyCVE, на основании которой предложен простой индекс риска AnyCVE. Прогностическая значимость ПМ1 оценена в сравнении с прогностической значимостью ПМ2, основанной на определении вероятности развития AnyCVE с использованием критериев индекса RCRI (рисунок 1).

База данных включала стационарные истории болезни пациентов, которым были выполнены внесердечные оперативные вмешательства в 2018 и 2020гг.

Критериями включения пациентов в группу с AnyCVE являлись любые отклонения деятельности сердечно-сосудистой системы (ССС) от нормальных значений в послеоперационном периоде: MACE, динамика сегмента ST-T на электрокардиограмме (ЭКГ), острая или декомпенсация хронической СН, нарушения ритма и проводимости сердца, включающие пароксизмы фибрилляции предсердий, суправентрикулярной тахикардии, частой желудочковой экстрасистолии  $\geq 3$  класса по Лауну, впервые зарегистрированные нарушения проводимости или прогрессирование ранее имеющейся степени нарушений проводимости сердца, колебания артериального давления (АД) в виде эпизодов гипотонии (снижение систолического АД (САД)  $< 90$  мм рт.ст.) или гипертонии (повышение САД  $> 160$  мм рт.ст.), кровотечения  $> 500$  мл, тромбоэмболические осложнения (ТЭО), послеоперационный делирий.

Период наблюдения для регистрации развития послеоперационных AnyCVE соответствовал периоду стационарного лечения.

Критериями невключения в исследование были случаи оперативного вмешательства офтальмологического профиля в связи с узким спектром хирургического вмешательства и короткими сроками стационарного наблюдения (1-2 сут.) и эндокринологического профиля в связи с малым количеством оперативных вмешательств данного профиля.

Для сравнительной характеристики групп пациентов с развитием AnyCVE и без AnyCVE и выявления

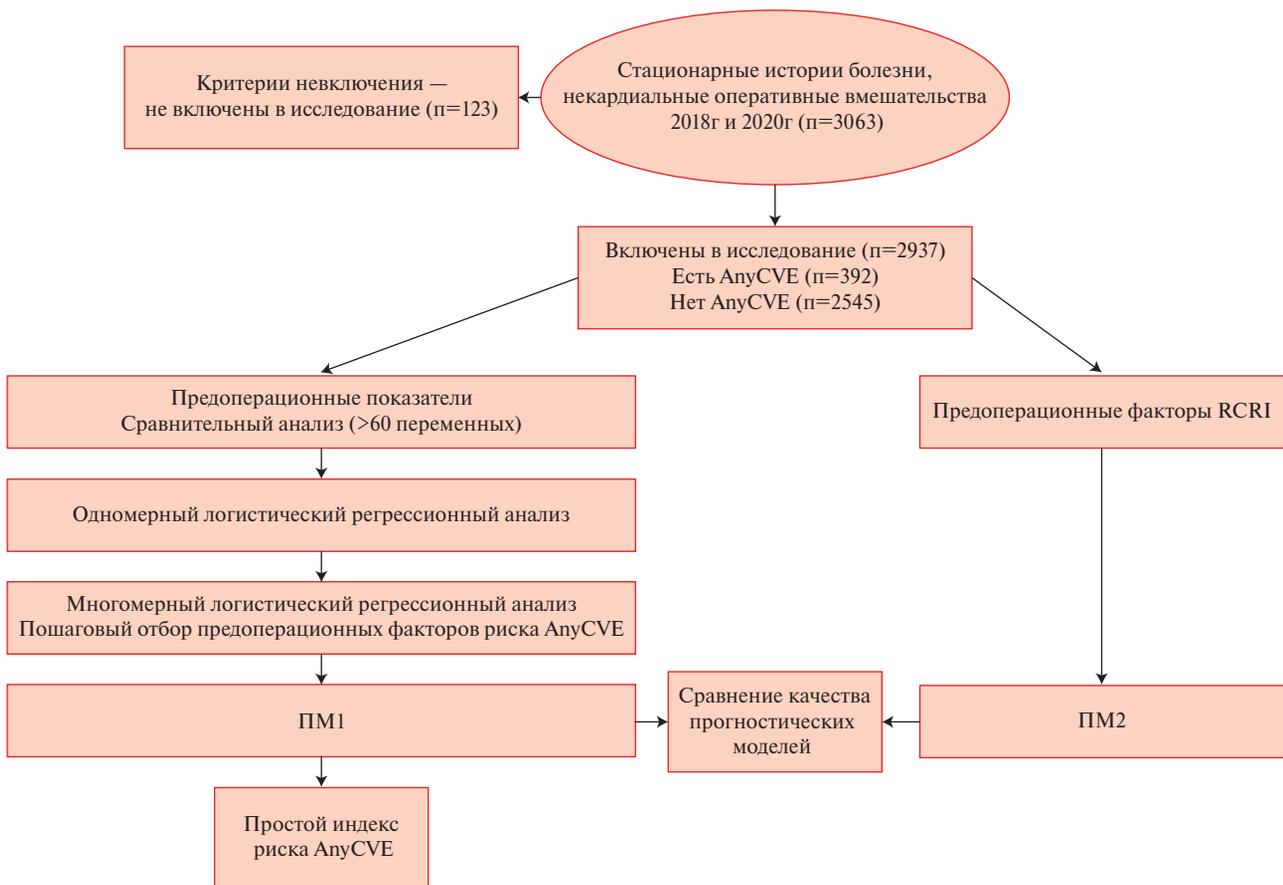


Рис. 1 Дизайн исследования.

Примечание: PM1 — прогностическая модель 1, PM2 — прогностическая модель 2, ПП — предоперационные показатели, AnyCVE — Any Cardio-Vascular Events, RCRI — Revised Cardiac Risk Index.

предоперационных предикторов, связанных с развитием послеоперационных осложнений, был проведен анализ >60 ПП:

- половозрастные и антропометрические данные пациентов: возраст, вес (кг), рост (см), индекс массы тела (ИМТ) (кг/м<sup>2</sup>), пол — женский (Ж), мужской (М);

- сопутствующие заболевания: хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ) — хронические заболевания системы кровообращения — ССЗ, хронические заболевания дыхательной системы (ДЗ), сахарный диабет (СД), новообразования и другие сопутствующие заболевания органов и систем — желудочно-кишечного тракта, урологические, гинекологические, неврологические, психиатрические, опорно-двигательной системы;

- физикальные данные пациентов, характеризующие деятельность ССС перед операцией — уровень САД и диастолического АД (ДАД), частота сердечных сокращений (ЧСС);

- лабораторные данные перед оперативным вмешательством: гемоглобин (Hb) г/л, эритроциты  $\times 10^{12}$ /л, гематокрит (Hct)%, лейкоциты  $\times 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы%, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) мм/ч, тромбоциты  $\times 10^9$ /л, активированное частичное тромбопластиновое время (аЧТВ) сек, фибриноген г/л, международное нормализованное отношение (МНО), D-димер мкг/мл, глюкоза ммоль/л, холестерин моль/л, калий ммоль/л, натрий ммоль/л, железо мкмоль/л, мочевина ммоль/л, креатинин мкмоль/л, скорость клубочко-

вой фильтрации (СКФ) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, общий белок г/л, аспарагинаминотрансфераза (АСТ) Ед/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) Ед/л, С-реактивный белок (СРБ) г/л, микроскопия мочи — белок г/л, глюкоза ммоль/л, лейкоциты в поле зрения, эритроциты в поле зрения;

- любые отклонения от референсных значений результатов инструментальных исследований перед оперативным вмешательством: ЭКГ, холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ-ЭКГ), эхокардиографического исследования (ЭхоКГ), цветового дуплексного сканирования сосудов (ЦДС), функции внешнего дыхания (ФВД), рентгенологического исследования органов грудной клетки (R), мультиспиральной компьютерной томография (МСКТ), ультразвукового исследования (УЗИ), эзофагогастроуденоскопии (ЭГДС), колонофиброскопии (КФС);

- данные об оперативном вмешательстве: наличие операций в анамнезе, срочность оперативного вмешательства (планово, экстренно), профиль операции по области вмешательства (абдоминальная, гинекология, урология, травматология-ортопедия, нейрохирургия, колопроктология, эндоскопия, кожа и подкожная клетчатка, венозные сосуды), вид анестезиологического пособия (тотальная внутривенная анестезия (ТВА), местная инфильтративная, региональная, комбинированная анестезия (КОА), сочетанная).

Для оценки RCRI использовали 6 предикторов риска серьезных ССО: хирургическое вмешательство высо-

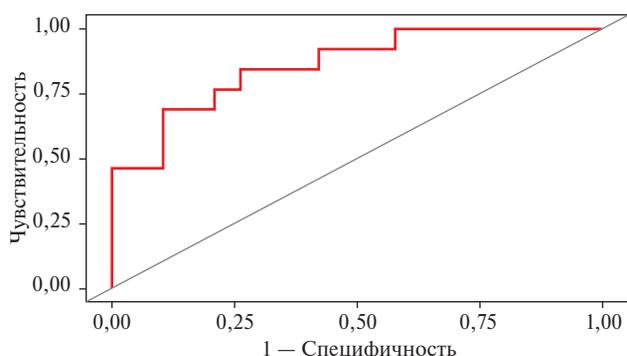


Рис. 2 ROC-кривая, ПМ1 (AUC 0,862 с 95% ДИ: 0,721-1,000, чувствительность 69,2%, специфичность 89,5%).

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ПМ1 — прогностическая модель 1, AUC — Area Under the ROC Curve (площадь под ROC-кривой).

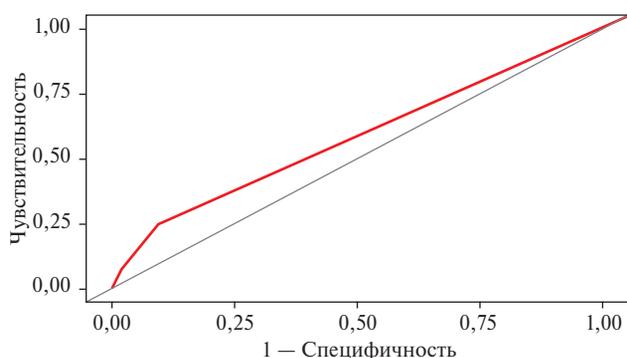


Рис. 3 ROC-кривая, ПМ2 (AUC 0,578 с 95% ДИ: 0,546-0,609,  $p < 0,001$ , чувствительность 25,0%, специфичность 90,4%).

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ПМ2 — прогностическая модель 2, AUC — Area Under the ROC Curve (площадь под ROC-кривой).

кого риска, наличие в анамнезе ишемической болезни сердца, СН, транзиторной ишемической атаки/инсульта, предоперационная инсулинотерапия, предоперационный уровень креатинина  $>176,8$  мкмоль/л (2 мг/дл) или клиренса креатинина  $<30$  мл/мин [10].

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.1.2 (разработчик — ООО "Статтех", Россия). Категориальные данные представлены с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона или точного критерия Фишера.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению. В случае распределения, отличного от нормального, количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25-Q75). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение  $\geq 3$  групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения — с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Применяли одномерную логистическую регрессию для выбора переменных, впервые входящих в регрессионную модель. Для количественных переменных разделяющее значение в точке cut-off определялось по значению индекса Юдена. Построение многофакторной ПМ1 проведено с помощью многомерного логистического регрессионного анализа с применением метода пошагового отбора предикторов AnyCVE.

Каждой переменной ПМ1 с учетом ее значимости присвоена балльная оценка для создания простого индекса риска AnyCVE.

С помощью логистической регрессии создана ПМ2 вероятности развития AnyCVE в зависимости от предикторов риска индекса RCRI.

С использованием ROC-анализа проведено сравнение прогностической значимости ПМ1 (на основании простого индекса риска AnyCVE) и ПМ2 (на основании индекса RCRI) в стратификации риска AnyCVE.

Качество ПМ оценивалось с помощью определения площади под ROC-кривой (AUC): AUC = 0,50-0,59 — плохое качество модели, 0,60-0,69 — среднее качество, 0,70-0,79 — удовлетворительная прогностическая ценность модели, 0,80-0,89 — хорошая прогностическая ценность, результат  $\geq 0,9$  — отличная прогностическая ценность. Чувствительность определялась как доля истинно положительных результатов среди всех исследуемых случаев с развитием AnyCVE. Специфичность определялась как доля истинно отрицательных результатов среди всех оцениваемых случаев без AnyCVE.

## Результаты

После применения критериев невключения были выделены две группы — с развитием AnyCVE ( $n=392$ ) и без развития AnyCVE ( $n=2545$ ) в послеоперационном периоде. Сравнительный анализ ПП данных групп выявил статистически значимые различия по следующим переменным:

- возраст, рост;
- ХНИЗ, из них чаще ССЗ, СД, злокачественные новообразования, патология нервной системы (перенесенное ранее нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака, дисциркуляторная энцефалопатия 2-3 стадии) и психические неэндогенные расстройства;
- уровень САД, ЧСС при поступлении;
- уровень Hb, эритроцитов, Hct, лейкоцитов, палочкоядерных нейтрофилов, СОЭ, фибриногена, МНО, D-димера, глюкозы, мочевины, СКФ, общего белка, АЛТ, СРБ, белка в моче, глюкозы в моче, лейкоцитов в моче;
- отклонение от нормальных показателей ЭхоКГ, ХМ-ЭКГ, КФС;
- срочность оперативного вмешательства (планово, экстренно), область операции, планируемая анестезия.

ПП, по которым различались исследуемые группы, были проанализированы на наличие статистически значимых ассоциативных связей с AnyCVE (таблица 1).

Таблица 1

Значимость предоперационных показателей в прогнозировании послеоперационных AnyCVE

Показатель	AUC (95% ДИ)	Точка отсечения	Чувствительность, %/ специфичность, %	p	OR (95% ДИ)	p
Возраст, лет	0,633 (0,601-0,664)	62	62,0/58,3	<0,001	1,034 (1,026-1,043)	<0,001
Рост, см	0,563 (0,534-0,593)	168	49,2/61,9	<0,001	0,988 (0,979-0,996)	0,004
ССЗ	0,599 (0,567-0,630)	0,184	62,0/57,8	<0,001	2,230 (1,791-2,776)	<0,001
СД	0,541 (0,510-0,572)	0,215	18,6/89,5	<0,001	1,961 (1,476-2,606)	<0,001
Онкологические заболевания	0,533 (0,502-0,564)	0,229	13,8/92,8	<0,001	2,074 (1,499-2,869)	<0,001
Неврологические заболевания	0,556 (0,524-0,587)	0,262	19,6/91,5	<0,001	2,622 (1,972-3,487)	<0,001
Психиатрические заболевания	0,519 (0,488-0,550)	0,286	6,1/97,6	<0,001	2,701 (1,662-4,393)	<0,001
Количество ХНИЗ, n	0,612 (0,580-0,643)	1	66,6/51,9	<0,001	1,565 (1,397-1,754)	<0,001
Сопутствующие заболевания, n	0,580 (0,548-0,611)	3	55,4/60,3	<0,001	1,271 (1,162-1,391)	<0,001
САД, мм рт.ст.	0,542 (0,511-0,573)	127	48,3/58,9	0,006	1,009 (1,002-1,015)	0,007
ЧСС, уд./мин	0,559 (0,528-0,591)	70	56,1/53,2	<0,001	—	
Нб, г/л	0,589 (0,557-0,621)	136	57,1/55,8	<0,001	0,980 (0,973-0,987)	<0,001
Эритроциты × 10 <sup>12</sup> /л	0,581 (0,548-0,613)	4,4	51,3/62,6	<0,001	0,551 (0,438-0,692)	<0,001
Hct, %	0,589 (0,556-0,622)	36,9	34,7/78,6	<0,001	0,922 (0,898-0,947)	<0,001
Лейкоциты × 10 <sup>9</sup> /л	0,590 (0,555-0,625)	8,0	47,7/68,8	<0,001	1,115 (1,081-1,151)	<0,001
Палочкоядерные нейтрофилы, %	0,594 (0,557-0,630)	3,0	35,6/81,1	<0,001	1,118 (1,069-1,168)	<0,001
СОЭ, мм/ч	0,590 (0,552-0,628)	16	43,4/70,6	<0,001	1,018 (1,011-1,024)	<0,001
Фибриноген, г/л	0,561 (0,517-0,605)	3,67	46,0/66,0	<0,001	1,309 (1,138-1,505)	<0,001
МНО	0,559 (0,520-0,599)	1,09	19,9/89,9	0,003	2,235 (1,141-4,375)	0,019
Д-димер, мкг/мл	0,792 (0,676-0,908)	0,64	68,0/80,0	<0,001	2,634 (1,411-4,914)	0,002
Глюкоза, ммоль/л	0,608 (0,564-0,652)	5,59	66,0/54,8	<0,001	1,115 (1,025-1,213)	0,011
Мочевина, ммоль/л	0,591 (0,550-0,632)	6,2	49,8/66,9	<0,001	1,089 (1,044-1,137)	<0,001
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	0,580 (0,543-0,617)	89,75	60,8/53,6	<0,001	0,993 (0,989-0,997)	<0,001
Общий белок, г/л	0,583 (0,545-0,621)	68,4	39,9/74,2	<0,001	0,938 (0,915-0,963)	<0,001
АЛТ, Ед/л	0,558 (0,564-0,719)	18,6	51,5/61,1	0,004	—	
СРБ, г/л	0,642 (0,564-0,719)	2,08	45,6/81,5	<0,001	1,077 (1,031-1,125)	0,001
Белок в моче, г/л	0,551 (0,509-0,592)	0,124	24,9/85,5	0,005	—	
Глюкоза в моче, ммоль/л	0,513 (0,471-0,554)	0,001	4,6/97,9	0,026	—	
Лейкоциты в моче, в поле зрения	0,555 (0,513-0,597)	20	26,4/84,0	<0,001	1,006 (1,004-1,009)	<0,001
ХМ-ЭКГ с патологическими отклонениями	0,604 (0,473-0,735)	0,391	89,3/31,6	0,037	3,846 (1,026-14,411)	0,046
ЭхоКГ с патологическими отклонениями	0,584 (0,505-0,664)	0,338	63,4/53,4	0,016	1,986 (1,133-3,480)	0,017
КФС с патологическими отклонениями	0,555 (0,442-0,669)	0,250	17,2/93,8	0,032	0,317 (0,106-0,949)	0,040
Операции в анамнезе	0,545 (0,514-0,576)	0,158	51,0/58,0	<0,001	1,438 (1,162-1,781)	0,001
Срочность операции	0,525 (0,494-0,556)	0,207	12,0/92,9	<0,001	1,790 (1,274-2,517)	0,001
Область операции	0,621 (0,590-0,652)	0,142	71,4/47,9	<0,001	—	
Абдоминальный профиль	0,527 (0,496-0,558)	0,182	17,3/88,0	0,003	1,536 (1,152-2,047)	0,003
Гинекологический профиль	0,536 (0,505-0,568)	0,144	89,3/18,0	<0,001	0,568 (0,411-0,784)	<0,001
Урологический профиль	—	—	—		1,094 (0,849-1,409)	0,489
Травматолого-ортопедический профиль	0,551 (0,520-0,583)	0,204	25,8/84,5	<0,001	1,895 (1,475-2,434)	<0,001
Нейрохирургический профиль	0,536 (0,505-0,567)	0,143	91,6/15,6	<0,001	0,499 (0,344-0,724)	<0,001
Колопроктологический профиль	—	—	—		0,393 (0,142-1,086)	0,062
Эндоскопический профиль	0,517 (0,486-0,547)	0,138	92,9/10,5	0,042	0,659 (0,440-0,988)	0,042

Таблица 1. Продолжение

Показатель	AUC (95% ДИ)	Точка отсечения	Чувствительность, %/ специфичность, %	p	OR (95% ДИ)	p
Кожа и подкожная клетчатка	—	—	—		0,954 (0,371-2,455)	0,922
Сосудистый профиль (вены)	0,511 (0,480-0,542)	0,206	5,4/96,8	0,029	1,722 (1,053-2,817)	0,029
Вид анестезии	0,657 (0,626-0,688)	0,164	80,4/45,2	<0,001	—	
ТВА	0,610 (0,579-0,641)	0,171	86,2/35,8	<0,001	0,287 (0,213-0,387)	<0,001
Местная анестезия	0,518 (0,487-0,549)	0,138	94,1/9,4	0,021	0,558 (0,359-0,867)	0,021
Регионарная анестезия	0,533 (0,502-0,564)	0,177	23,2/83,4	0,001	1,517 (1,173-1,960)	<0,001
КОА	0,550 (0,519-0,581)	0,164	46,2/63,8	<0,001	1,513 (1,221-1,874)	<0,001
Сочетанная анестезия	0,545 (0,514-0,576)	0,457	11,0/98,0	<0,001	6,025 (3,955-9,179)	<0,001

Примечание: АЛТ — аланинаминотрансфераза, ДИ — доверительный интервал, КОА — комбинированная анестезия, КФС — колонофиброскопия, ИМ — инфаркт миокарда, МНО — международное нормализованное отношение, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СРБ — С-реактивный белок, ТВА — тотальная внутривенная анестезия, ХМ-ЭКГ — холтеровское мониторирование электрокардиограммы, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭхоКГ — эхокардиографическое исследование, AUC — Area Under the ROC Curve (площадь под ROC-кривой), OR — Odds Ratio (отношение шансов), Hb — гемоглобин, Hct — гематокрит.

Шансы развития AnyCVE достоверно увеличились с возрастом, при наличии ХНИЗ, особенно ССЗ, СД, неврологических, психиатрических заболеваний, при более высоком уровне в крови перед операцией маркеров воспаления, глюкозы, МНО, D-димера, при экстренном оперативном вмешательстве, при абдоминальной, травматологической операции, регионарной, комбинированной или сочетанной анестезии, при наличии в анамнезе указания на ранее перенесенное оперативное вмешательство.

Шансы развития AnyCVE были достоверно ниже у пациентов более высокого роста, с более высоким уровнем Hb, эритроцитов, Hct, СКФ перед операцией, с оперативным вмешательством гинекологического, нейрохирургического, колопроктологического, эндоскопического профиля.

Одномерный логистический регрессионный анализ выявил, что большинство показателей характеризовалось неудовлетворительным качеством в предсказании AnyCVE. Среднее качество моделей выявлено со следующими переменными: возраст, наличие  $\geq 1$  ХНИЗ, уровень глюкозы, СРБ, выявление патологических изменений по данным ХМ-ЭКГ, области операции, вида анестезиологического пособия. Хорошее качество показала прогностическая модель вероятности развития AnyCVE с использованием фактора риска D-димер.

В результате многомерного логистического регрессионного анализа с пошаговым отбором из вышеуказанных переменных были отобраны 7 ПП и получена ПМ1 хорошего качества (ROC-анализ): AUC 0,862 с 95% доверительным интервалом (ДИ): 0,721-1,000,  $p < 0,001$ , чувствительность 69,2%, специфичность 89,5% (рисунок 2).

На основании ПМ1 для использования в практической деятельности нами предложен простой

индекс риска AnyCVE, в котором каждому фактору присвоена балльная оценка его прогностического веса: ХНИЗ по 1 баллу за каждое заболевание, возраст  $\geq 62$  года (1 балл), уровень глюкозы  $\geq 5,59$  ммоль/л (1 балл), уровень СРБ  $\geq 2,08$  г/л (1 балл), уровень D-димера  $\geq 0,640$  мкг/мл (1 балл), область операции абдоминальная (1 балл), травматология-ортопедия (1 балл), вид анестезии: регионарная (1 балл), комбинированная (1 балл), сочетанная (6 баллов). Вероятность развития AnyCVE оценивалась как высокая при индексе риска AnyCVE  $\geq 4$  балла.

Построена ПМ2 вероятности развития AnyCVE в зависимости от факторов риска индекса RCRI (AUC 0,578 с 95% ДИ: 0,546-0,609,  $p < 0,001$ , чувствительность 25,0%, специфичность 90,4%), прогностическая ценность которой уступает ПМ1 (рисунок 3).

## Обсуждение

В настоящем исследовании получены новые данные по проблеме послеоперационных ССО в некардиальной хирургии: впервые проанализированы характеристики ПП групп пациентов в зависимости от развития AnyCVE, оценены ассоциативные связи между вероятностью развития AnyCVE и ПП, построена ПМ и предложен к практическому применению простой индекс риска AnyCVE, проанализированы особенности и общие тенденции с результатами работ по оценке рисков МАСЕ.

Действующие рекомендации Российского кардиологического общества и Европейского общества кардиологов демонстрируют поиск новых прогностических инструментов для стратификации риска не только серьезных ССО, но и других периоперационных сердечно-сосудистых состояний [9, 12]. Учет любых хирургических послеоперационных осложнений согласно широко используемой классификации

Clavien-Dindo показал, что даже развитие осложнений 1-й ст. (по данной классификации) приводит к увеличению стоимости случая лечения в 2 раза [13]. Целью настоящего исследования было определение предоперационных факторов AnyCVE в рамках поиска решения современных задач снижения риска любых послеоперационных ССО.

Среди рекомендованных шкал и индексов наиболее широко в практическом здравоохранении используется индекс RCRI, разработанный Thomas Henry Lee в 1999г на основании исследования данных 2893 пациентов для оценки риска серьезных ССО с использованием 6 простых показателей. Многочисленные исследования свидетельствуют о невысокой прогностической значимости данного индекса и большой вариации ценности других шкал и индексов, направленных преимущественно на стратификацию MACE [10, 11]. На когорте исследуемых нами пациентов ПМ с использованием показателей индекса RCRI продемонстрировала неудовлетворительное качество (AUC 0,578).

Настоящее исследование проведено на основании анализа 2937 историй болезни. Выделены ПП, ассоциированные с риском развития AnyCVE: возраст, ХНИЗ, уровень глюкозы, СРБ, D-димера, область операции, вид анестезии.

Возраст >65 лет является одним из первичных признаков при стратификации как абсолютного сердечно-сосудистого риска в популяции, так и при выделении группы высокого риска ССО в некардиальной хирургии, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Российского кардиологического общества [9, 12]. В представленном исследовании медиана возраста в группе пациентов с развитием AnyCVE составила 65 лет (55,00-73,00), в группе пациентов без AnyCVE — 58 (44-68) лет. При увеличении возраста на 1 год шансы развития AnyCVE увеличивались в 1,034 раза, AUC модели вероятности развития AnyCVE в зависимости от возраста  $0,633 \pm 0,016$  с 95% ДИ: 0,601-0,664, пороговое значение в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 62 года. По данным зарубежного рандомизированного исследования послеоперационных исходов среди >55 млн пациентов >45 лет, риск развития MACE, включая госпитальную смерть, ИМ, ишемический инсульт, в возрасте 45-64 лет имели 1,7% пациентов, 65-74 лет — 2,8%, 75-84 лет — 4,5%, >85 лет — 6,9% пациентов, среди прооперированных пациентов 52,3% составили лица >65 лет [14].

Известно, что пациенты, имеющие заболевания сердца или факторы сердечно-сосудистого риска, имеют значительно более высокий риск послеоперационных ССО. Согласно этапным данным национального обсервационного многоцентрового исследования "Роль сопутствующих заболеваний в стратификации риска послеопе-

рационных осложнений в абдоминальной хирургии — STOPRISK" частота послеоперационных осложнений коррелирует с коморбидностью; среди пациентов без сопутствующих заболеваний послеоперационные осложнения не превышали 1,3%, при наличии 1-3 сопутствующих заболеваний составляли 3,4-5,7%, среди пациентов с  $\geq 4$  сопутствующими заболеваниями осложнения развились в 12% случаев [15]. В настоящем исследовании прослеживаются аналогичные тенденции — среди 392 пациентов с AnyCVE 261 (66,6%) пациент имел ХНИЗ, среди которых преобладали пациенты с ССЗ (243 человека, 93,1%). В группе с AnyCVE в среднем у пациентов имелось >3 сопутствующих заболеваний, в группе без AnyCVE — не >2 сопутствующих заболеваний. При наличии у пациента нескольких ХНИЗ шансы развития AnyCVE увеличивались в 1,565 раза с каждым заболеванием.

Наряду с важностью предоперационного выявления имеющихся у пациента сопутствующих заболеваний, клинические национальные рекомендации свидетельствуют о целесообразности проведения стандартных лабораторных тестов, таких как определение уровня Hb, креатинина у пациентов, готовящихся к операции среднего и высокого риска, уровня сердечного тропонина (сTn) и N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) у пациентов высокого риска хирургического вмешательства [12]. Повышенные уровни сTn и NT-proBNP связано с увеличением риска смерти, что делает периоперационный контроль этих показателей перспективным методом оценки периоперационного риска [16], однако экономические затраты на проведение данных лабораторных тестов не позволяют применять их с необходимой частотой. В настоящем исследовании определение уровней сTn и NT-proBNP проводилось по клиническим показаниям, а не всем пациентам с ССЗ, подвергшимся хирургическим вмешательствам высокого риска, в связи с чем данные показатели не были включены в перечень ПП для сравнения. Среди стандартных лабораторных тестов были получены статистически значимые прогностические влияния предоперационного уровня глюкозы натощак с пороговым значением 5,59 ммоль/л (AUC 0,608, 95% ДИ: 0,564-0,652); СРБ с пороговым значением 2,08 г/л (AUC 0,642, 95% ДИ: 0,564-0,719); D-димера с пороговым значением 0,64 мкг/мл (AUC 0,792, 95% ДИ: 0,676-0,908). В литературе часто выделяют СД как независимый предиктор послеоперационных осложнений, при этом дискутируется влияние уровня глюкозы натощак в периоперационном периоде и предоперационного уровня гликированного гемоглобина на послеоперационные осложнения — различными научными сообществами указываются разные прогностические интервалы уровня гли-

кемии [17]. Большинство исследователей приходят к выводу, что независимо от типа СД чем выше уровень гликемии и вариабельность гликемии в периоперационном периоде, тем более высок риск осложнений и длительность госпитализации [18]. СРБ указывается наряду с NT-proBNP как независимый сильный предиктор MACE и делирия [19, 20]. Общепризнанным считается факт, что повышенный уровень D-димера является маркером повышенного риска ТЭО. Предлагается сочетать оценку уровня D-димера до операции с оценкой клинико-anamnestических данных и динамикой уровня D-димера в раннем послеоперационном периоде для стратификации риска послеоперационных осложнений [21].

Анализ нескольких зарубежных популяционных исследований и программ, на основании которых созданы национальные регистры послеоперационных исходов, демонстрирует распределение частоты развития послеоперационных осложнений в зависимости от области хирургии в порядке убывания следующим образом: кардиохирургия (57%), нейрохирургия (38,8%), торакальная хирургия (26,4%), сосудистая хирургия (25,6%), операции на брюшной полости (24,3–24,4%), челюстно-лицевая хирургия (14–64%), ортопедия-травматология (16,5%), печень и желчевыводящие пути (16%), урология (14,8%), операции на молочной железе (8,3%), гинекология (3,7–6,5%), эндокринная хирургия (0,4–22,1%), акушерство (0,4–2,8%) [22]. В настоящем исследовании AnyCVE зарегистрированы после сосудистых операций в 20,6% случаев, травматолого-ортопедических операций в 20,4%, абдоминальных в 18,2%, урологических в 14,2%, операций на коже и подкожной клетчатке в 12,8%, эндоскопических в 9,5%, гинекологических в 8,4%, нейрохирургических в 7,7%, колопроктологических в 5,8% случаев. Состав группы пациентов с AnyCVE в зависимости от проведенного оперативного вмешательства представлен следующими профилями: травматология-ортопедия (25,8%), урология (23,0%), абдоминальная хирургия (17,3%), гинекология (10,7%), нейрохирургия (8,4%), эндоскопия (7,1%), хирургия на венозных сосудах (5,4%), операции на коже и подкожной клетчатке (1,3%).

В зависимости от вида анестезии нами выявлена ассоциативная связь развития AnyCVE с со-

четанной анестезией в 45,7% случаях, после регионарной анестезии мы наблюдали AnyCVE в 17,7% случаев, после КОА — 16,4%, после местной анестезии — 8,7%, после ТВА — 5,6% случаев. Среди пациентов с развитием AnyCVE преобладали пациенты после КОА (46,2%), после регионарной анестезии доля пациентов с AnyCVE составила 23,3%, после ТВА — 13,8%, после сочетанной анестезии — 11,0%, после местной анестезии — 5,9%. По литературным данным регионарная анестезия лучше обеспечивает антиноцицептивную защиту, создает предпосылки для снижения частоты ТЭО и кровотечений, уменьшает длительность послеоперационного пребывания в стационаре, однако увеличивает риск развития гипотонии [23]. В другом исследовании достоверных различий в развитии послеоперационных ССО в зависимости от вида анестезии (общая или нейроаксиальная) получено не было [24].

**Ограничения исследования.** Ретроспективный анализ предоперационных данных в поиске факторов риска развития AnyCVE мог быть сопряжен с ошибками информации в архивных историях болезни; дизайн исследования, включающий одномерный логистический регрессионный анализ >60 ПП, имеет ограничения, связанные с возможными недоучтенными факторами, конфаундерными влияниями; результаты исследования по анализу предоперационных факторов риска развития AnyCVE проблематично сравнивать с другими исследованиями, имеющими конечными точками MACE; требуется проведение валидации разработанного простого индекса риска AnyCVE.

## Заключение

Выполненное исследование позволило определить факторы, ассоциированные с риском развития AnyCVE. На основании разработанной ПМ создан простой индекс риска AnyCVE, который базируется на показателях, входящих в стандартное предоперационное обследование пациентов, прост в вычислении и превосходит RCRI в стратификации риска ССО в некардиальной хирургии.

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

## Литература/References

1. Kip KE, Hollabaugh K, Marroquin OC, Williams DO. The problem with composite end points in cardiovascular studies: the story of major adverse cardiac events and percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(7):701-7. doi:10.1016/j.jacc.2007.10.034.
2. Devereaux PJ, Goldman L, Cook DJ, et al. Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk. *CMAJ.* 2005;173(6):627-34. doi:10.1503/cmaj.050011.
3. Smilowitz NR, Berger JS. Perioperative Cardiovascular Risk Assessment and Management for Noncardiac Surgery: A Review. *JAMA.* 2020;324(3):279-90. doi:10.1001/jama.2020.7840.
4. Peterson BR, Cotton A, Foy AJ. Reevaluating the Cardiac Risk of Noncardiac Surgery Using the National Surgical Quality Improvement Program. *Am J Med.* 2021;134(12):1499-505. doi:10.1016/j.amjmed.2021.07.016.
5. Bosco E, Hsueh L, McConeghy KW, et al. Major adverse cardiovascular event definitions used in observational analysis

- of administrative databases: a systematic review. *BMC Med Res Methodol.* 2021;21(1):241. doi:10.1186/s12874-021-01440-5.
6. Patel AS, Bergman A, Moore BW, et al. The economic burden of complications occurring in major surgical procedures: a systematic review. *Appl Health Econ Health Policy.* 2013;11:577-92. doi:10.1007/s40258-013-0060-y.
  7. Murashko SS, Berns SA, Pasechnik IN. Cardiovascular complications in non-cardiac surgery: what remains out of sight? *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(1):3748. (In Russ.) Мурашко С. С., Бернс С. А., Пасечник И. Н. Сердечно-сосудистые осложнения в некардиальной хирургии: что остается вне поля зрения? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(1):3748. doi:10.15829/1728-8800-2024-3748.
  8. Gal D, Thijs B, Glänzel W, Sipido KR. Hot topics and trends in cardiovascular research. *Eur Heart J.* 2019;40(28):2363-74. doi:10.1093/eurheartj/ehz282.
  9. Sumin AN, Duplyakov DV, Belyalov FI, et al. Assessment and modification of cardiovascular risk in non-cardiac surgery. *Clinical guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(8):5555. (In Russ.) Сумин А. Н., Дупляков Д. В., Белялов Ф. И. и др. Рекомендации по оценке и коррекции сердечно-сосудистых рисков при несердечных операциях. Российский кардиологический журнал. 2023;28(8):5555. doi:10.15829/1560-4071-2023-5555. EDN MQQWMW.
  10. Moraes CMT, Corrêa LM, Procópio RJ, et al. Tools and scores for general and cardiovascular perioperative risk assessment: a narrative review. *Rev Col Bras Cir.* 2022;49:e20223124. doi:10.1590/0100-6991e-20223124.
  11. Murashko SS, Berns SA, Pasechnik IN. Risk stratification of surgical and cardiovascular complications in non-cardiac surgery: prognostic value of recommended scales. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(7):4016. (In Russ.) Мурашко С. С., Бернс С. А., Пасечник И. Н. Стратификация риска хирургических и сердечно-сосудистых осложнений в некардиальной хирургии: прогностическая значимость рекомендуемых шкал. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(7):4016. doi:10.15829/1728-8800-2024-4016. EDN: MCKFPK.
  12. Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery [published correction appears in *Eur Heart J.* 2023;44(42):4421. doi:10.1093/eurheartj/ehad577]. *Eur Heart J.* 2022;43(39):3826-924. doi:10.1093/eurheartj/ehac270.
  13. De la Plaza Llamas R, Ramia JM. Cost of postoperative complications: How to avoid calculation errors. *World J Gastroenterol.* 2020;26(21):2682-90. doi:10.3748/wjg.v26.i21.2682.
  14. Banco D, Dodson JA, Berger JS, Smilowitz NR. Perioperative cardiovascular outcomes among older adults undergoing in-hospital noncardiac surgery. *J Am Geriatr Soc.* 2021;69(10):2821-30. doi:10.1111/jgs.17320.
  15. Zabolotskikh IB, Trembach NV, Magomedov MA, et al. Structure and frequency of comorbidities and associated postoperative complications: a national observational multicenter study STOPRISK. *Annals of Critical Care.* 2023;(3):43-57. (In Russ.) Заболотских И. Б., Трэмбач Н. В., Магомедов М. А. и др. Структура и частота сопутствующих заболеваний и связанных с ними послеоперационных осложнений: национальное наблюдательное многоцентровое исследование STOPRISK. *Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова.* 2023;(3):43-57. doi:10.21320/1818-474X-2023-3-43-57.
  16. Kuthiah N, Er C. Myocardial injury in non-cardiac surgery: complexities and challenges. *Singapore Med J.* 2020;61(1):6-8. doi:10.11622/smedj.2020004.
  17. Kremenchugskaya TA, Kubyskhin VA, Samokhodskaya LM. Risk of postoperative complications in hyperglycemic conditions. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2023;1:67-73. (In Russ.) Кременчугская Т. А., Кубышкин В. А., Самоходская Л. М. Риск развития послеоперационных осложнений при гипергликемических состояниях. *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова.* 2023;1:67-73. doi:10.17116/hirurgia202301167.
  18. Nair BG, Neradilek MB, Newman SF, Horibe M. Association between acute phase perioperative glucose parameters and postoperative outcomes in diabetic and non-diabetic patients undergoing non-cardiac surgery. *Am J Surg.* 2019;218(2):302-10. doi:10.1016/j.amjsurg.2018.10.024.
  19. Ayob F, Lam E, Ho G, et al. Pre-operative biomarkers and imaging tests as predictors of post-operative delirium in non-cardiac surgical patients: a systematic review. *BMC Anesthesiol.* 2019;19(1):25. doi:10.1186/s12871-019-0693-y.
  20. Li P, Lei Y, Li Q, et al. Diagnosing Perioperative Cardiovascular Risks in Noncardiac Surgery Patients. *J Anal Methods Chem.* 2019;2019:6097375. doi:10.1155/2019/6097375.
  21. Bervitskiy AV, Guzhin VE, Moisaq GI, et al. The new algorithm for stratification of the risk of venous thromboembolic events in elective neurosurgery and its prognostic significance. *Burdenko's Journal of Neurosurgery.* 2022;86(6):7-15. (In Russ.) Бервицкий А. В., Гужин В. Э., Мойсак Г. И. и др. Новый алгоритм стратификации риска венозных тромбоземболических осложнений в плановой нейрохирургии и его прогностическая значимость. *Вопросы нейрохирургии имени Н. Н. Бурденко.* 2022;86(6):7-15. doi:10.17116/neiro2022860617.
  22. Zabolotskikh IB, Belkin AA, Grigoryev EV, et al. Russian Registry of Surgical OutcomeS — RuSOS: Study Protocol. *Annals of Critical Care.* 2024;(1):158-67. (In Russ.) Заболотских И. Б., Белкин А. А., Григорьев Е. В. и др. Национальный регистр послеоперационных исходов — RuSOS: протокол исследования. *Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова.* 2024;(1):158-67. doi:10.21320/1818-474X-2024-1-158-167.
  23. Nedbaylo IN. Comparative analysis of the influence of the neuraxial block and combined anesthesia on the basic indicators of physical status and routine laboratory indicators in the early postoperative period. *Modern Problems of Science and Education.* 2020;5. (In Russ.) Недбайло И. Н. Сравнительный анализ влияния нейроаксиального блока и комбинированной анестезии на основные показатели физического статуса и "рутинные" лабораторные показатели в раннем послеоперационном периоде. *Современные проблемы науки и образования.* 2020;5. doi:10.17513/spno.30157.
  24. Yeh HW, Yeh LT, Chou YH, et al. Risk of Cardiovascular Disease Due to General Anesthesia and Neuraxial Anesthesia in Lower-Limb Fracture Patients: A Retrospective Population-Based Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;17(1):33. doi:10.3390/ijerph17010033.

# Алгоритм скрининга додементных когнитивных нарушений у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями на приеме у терапевта. Консенсус Совета экспертов

**Эксперты:** Драпкина О. М., Бернс С. А., Никулина С. Ю., Соловьева Э. Ю.

**Ключевые слова:** когнитивные нарушения, когнитивные расстройства, сердечно-сосудистые заболевания, додементные когнитивные расстройства, умеренные когнитивные расстройства.

**Отношения и деятельность:** нет.

Поступила 01/08-2024

Принята к публикации 11/09-2024



**Для цитирования:** Драпкина О. М., Бернс С. А., Никулина С. Ю., Соловьева Э. Ю. Алгоритм скрининга додементных когнитивных нарушений у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями на приеме у терапевта. Консенсус Совета экспертов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(10):4132. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4132. EDN DCYAST

## Screening algorithm for predementia cognitive impairment in cardiovascular patients at a general practitioner's appointment. Expert Consensus Statement

**Experts:** Drapkina O. M., Berns S. A., Nikulina S. Yu., Solovieva E. Yu.

**Keywords:** cognitive impairment, cognitive disorders, cardiovascular diseases, predementia cognitive impairment, mild cognitive impairment.

**Relationships and Activities:** none.

Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Berns S. A.\* ORCID: 0000-0003-1002-1895, Nikulina S. Yu. ORCID: 0000-0002-6968-7627, Solovieva E. Yu. ORCID: 0000-0003-1256-2695.

**Received:** 01/08-2024

**Accepted:** 11/09-2024

**For citation:** Drapkina O. M., Berns S. A., Nikulina S. Yu., Solovieva E. Yu. Screening algorithm for predementia cognitive impairment in cardiovascular patients at a general practitioner's appointment. Expert Consensus Statement. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(10):4132. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4132. EDN DCYAST

\*Corresponding author: svberns@yandex.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДКР — додементные когнитивные расстройства, ГМ — головной мозг, КН — когнитивные нарушения, КР — когнитивные расстройства, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, УМК — умеренные когнитивные расстройства, ФП — фибрилляция предсердий, Мини-Ког — модифицированная шкала/тест Mini-Cog (скрининговая оценка наличия выраженных КН), MoCA-тест — The Montreal Cognitive Assessment (Монреальская шкала оценки когнитивных функций).

## Введение

В последние десятилетия удалось достичь значительного прогресса в снижении смертности, связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), что заметно улучшило качество и продолжительность жизни пациентов. Наряду с этим отмечается закономерное увеличение числа лиц,

страдающих додементными (ДКР) когнитивными расстройствами (КР) и деменцией [1]. С когнитивным дефицитом связаны огромные социально-экономические, этические и моральные потери, которые несет общество.

КР могут проявляться как следствие осложнений ССЗ, так и развиваться параллельно, а иногда

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: svberns@yandex.ru

[Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России, Москва; зав. кафедрой терапии и профилактической медицины ФГБОУ ВО "Российский университет медицины" Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0002-4453-8430; Бернс С. А.\* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и общей врачебной практики ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0003-1002-1895; Никулина С. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, ORCID: 0000-0002-6968-7627; Соловьева Э. Ю. — д.м.н., зав. кафедрой неврологии факультета дополнительного профессионального образования Института непрерывного образования и профессионального развития ФГАУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет), Москва, ORCID: 0000-0003-1256-2695].

и предшествовать этим заболеваниям [2]. Зачастую доклиническая стадия нейродегенеративных заболеваний, сопровождаемых когнитивными нарушениями (КН), может длиться десятилетиями, что делает их связь с ССЗ неочевидной [3].

Нейродегенеративный процесс, обуславливающий развитие деменции, начинается не менее чем за 15 лет до появления ее первых клинических признаков. Поэтому стратегии, направленные на выявление группы риска деменции на стадии додементных расстройств, диктуют приоритетность своевременной диагностики КР на уровне первичного звена здравоохранения. Безусловно, важным аспектом диагностики КН является кабинет медико-психологического консультирования поликлиник (введен в действие с 1 июля 2023г приказом Министерства здравоохранения РФ от 14.10.2022 № 668н), однако с учетом распространенности КР, не менее значимыми представляются роль врача-терапевта и врача общей практики в проведении скрининга додементных КН.

Сегодня наблюдается растущий интерес врачей к проблеме КР; это объясняется тем, что ухудшение памяти стало одной из самых распространенных жалоб пожилых людей. Именно эта категория пациентов составляет большинство на приеме у врачей первичного звена. Снижение внимания и умственной работоспособности, часто сопровождающие ухудшение памяти, естественным образом появляются в ходе старения головного мозга. Примерно у 6-8% людей >65 лет диагностируется деменция, а с возрастом этот показатель резко возрастает, достигая 50% у людей >85 лет [4].

В настоящее время выделяют деменцию (грубое нарушение когнитивных функций) и ДКР, которые выходят за рамки возрастной нормы, но не достигают выраженности деменции, не вызывают социальной и бытовой дезадаптации, однако приводят к затруднениям при осуществлении сложных повседневных действий и обучения. В иностранной литературе стадия ДКР называется *mild cognitive decline (impairment)* — мягкое, умеренное когнитивное снижение. В нашей стране ДКР принято разделять на "легкое КН" и "умеренное КН". Стадии КР показаны на рисунке 1.

Причины ДКР чрезвычайно гетерогенны. У пожилых пациентов наиболее частыми причинами КР являются нейродегенеративные, сосудистые заболевания головного мозга (ГМ), осложнения сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. У пациентов же молодого и среднего возраста основными причинами развития ДКР являются начальные проявления сосудистой патологии ГМ, токсические, гипоксические, дисметаболические нарушения, результат сосудистой мозговой катастрофы, черепно-мозговой травмы. Это может быть когнитивный дефицит на фоне патологии щитовидной железы, ней-

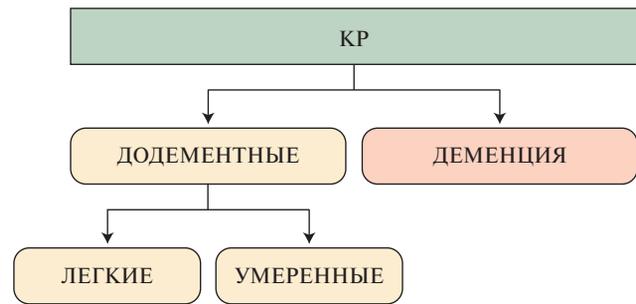


Рис. 1 Стадии КР.

Примечание: КР — когнитивные расстройства.

роинфекций, дефицитарных состояний, в рамках послеоперационной когнитивной дисфункции.

Частой причиной ДКР у людей молодого и среднего возраста также являются невротическое расстройство и психовегетативный синдром. Провоцирующими факторами выступают нарушения сна, в т.ч. синдром обструктивного апноэ сна, десинхронизация, перелеты через часовые пояса, нерациональный прием психотропных и стимулирующих медикаментов, эмоционально-личностные расстройства, информационный невроз (обилие информации, недостаток времени для ее восприятия и переработки).

Наибольшее внимание специалистов сегодня сосредоточено на умеренном КР (УКР)<sup>1</sup>.

Профилактические меры на этом этапе могут оказать стабилизирующий эффект или даже уменьшить выраженность КН. УКР наблюдаются у 11-17% пожилых людей, а среди пациентов с множественными заболеваниями этот показатель достигает 30-37% [5]. Вероятность развития УКР у лиц >65 лет составляет 5% в течение одного года и 19% в течение 4-х лет наблюдений [6]. У 15% пациентов с УКР в течение года развивается деменция, что значительно выше, чем в общей популяции пожилых людей. За 4 года наблюдений 55-70% случаев УКР прогрессируют в деменцию [6].

18 апреля 2024г под руководством академика РАН О.М. Драпкиной и при поддержке Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ), состоялся Совет экспертов, посвященный КН у пациентов с сосудистой патологией. Ведущие специалисты в области терапии, неврологии и кардиологии обсудили проблему и разработали Проект резолюции, которая отражает междисциплинарный подход к вопросу КН. В документ также включены рекомендации по созданию алгоритма для диагностики ДКР.

#### Додементные КН

На амбулаторных приемах пациенты нередко обращаются с жалобами на общие, но довольно

<sup>1</sup> Шипкова К.М., Пищиков Л.Е. Нейропсихологическая экспресс-диагностика лиц с когнитивными расстройствами. — Информационное письмо. Москва. 2023. 23 стр.

расплывчатые симптомы — постоянную усталость, повышенную утомляемость, чувствительность к изменениям погоды, "шум в ушах", головокружения и неспособность сосредоточиться. Молодые люди склонны объяснять такие проявления переутомлением на работе, стрессом. Пациенты среднего возраста, напротив, связывают это с колебаниями уровней артериального давления (АД), возрастными изменениями, наследственностью и вредными привычками. По мнению специалистов, за этими кажущимися незначительными жалобами могут скрываться начальные стадии КН, которые могут проявляться задолго до того, как нейродегенеративные заболевания манифестируют в полной мере. Эти ранние признаки часто остаются незамеченными и не диагностируются на начальных этапах, что усложняет своевременное лечение.

Додементные КН подразделяются (рисунок 1) на УКР и легкие КР.

УКР характеризуются незначительными нарушениями в выполнении повседневных дел, однако человек сохраняет самостоятельность. Такие нарушения могут создавать затруднения в сложных или необычных для пациента ситуациях. В ряде случаев УКР могут быть ранним признаком болезни Альцгеймера или вторичными по отношению к другим заболеваниям, включая нейродегенеративные, системные или психические расстройства [7]. У людей с УКР состояние может стабилизироваться, вернуться к возрастной норме или же прогрессировать вплоть до деменции [8, 9].

Диагностические критерии легких КР: наличие изменений, обнаруживаемых при нейропсихологическом исследовании; жалобы на снижение памяти, внимания или работоспособности, высказанные пациентом; отсутствие КН по результатам скрининговых шкал; отсутствие нарушений повседневной жизненной активности; отсутствие синдрома УКР и деменции<sup>1</sup>. Легкие КР проявляются снижением одной или нескольких когнитивных функций по сравнению с предыдущим, более высоким уровнем (индивидуальной нормой), при этом они не влияют на способность выполнять повседневные профессиональные и социальные обязанности. Деменция же — это клинический синдром, характеризующийся снижением памяти и, по крайней мере, ещё одной из когнитивных функций (афазия, апраксия, агнозия, нарушение какой-либо исполнительской функции, способности к организации, определения последовательности действий или абстрагирования), которое сопровождается затруднениями в профессиональной деятельности, а также социальной дезадаптацией<sup>1</sup>.

Некоторые исследователи выделяют отдельную категорию додементных КН, однако до сих пор единая общепринятая классификация и терминология вызывает дискуссии [8]. В научных публикациях

часто используют термин "пред-УКР" для обозначения ранних КН, которые еще не достигли уровня УКР или деменции. Авторы этого термина установили, что подобные начальные КН могут служить серьезным предвестником развития деменции [10]. Тем не менее, не все авторы поддерживают выделение "пред-УКР" в отдельную категорию, поскольку данные нарушения нельзя однозначно считать предшествующей стадией УКР [9]. Это связано с тем, что когнитивные дисфункции могут иметь разные исходы: некоторые являются обратимыми, другие же остаются стабильными и лишь небольшая часть пациентов со временем переходит в УКР или деменцию. В связи с этим, некоторыми авторами предлагается разделять стадии когнитивного дефицита, предшествующие УКР, на три категории: субъективное когнитивное снижение, легкое когнитивное снижение и частичный вариант УКР<sup>2</sup> [9].

Субъективное когнитивное снижение диагностируется на основе жалоб пациента на ухудшение памяти, внимания или других когнитивных функций, при этом объективные отклонения при нейропсихологических тестах или оценке повседневной активности не выявляются. Хотя исследования показывают, что жалобы пациентов на ухудшение памяти и внимания подтверждаются объективными данными лишь в 20-30% случаев, субъективное когнитивное снижение всё же может указывать на повышенный риск развития более серьезных КН, таких как УКР и деменция [10].

Важным фактором в понимании природы субъективного когнитивного снижения является возраст пациента. У молодых и людей среднего возраста такие нарушения часто связаны с недостатком внимания и сложностями в обработке большого объема информации. В этой группе субъективное когнитивное снижение нередко сопровождается депрессией и тревожными состояниями, которые могут быть скорректированы при правильной терапии эмоционального фона. У пожилых людей наблюдается изменение распределения мозговой активности: она смещается с задних корковых областей на передние, что снижает роль внимания в когнитивных функциях [11]. Стоит отметить, что КН на додементной стадии могут проявляться задолго до очевидных симптомов нейродегенеративных заболеваний и часто остаются незамеченными на ранних этапах.

#### **Особенности нейропсихологических характеристик у пациентов с ССЗ**

Эксперты детально обсудили развитие КН при ряде ССЗ и особенности нейропсихологических характеристик у этих пациентов.

<sup>2</sup> American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5<sup>th</sup> ed. American Psychiatric Publishing, 2013 "Updates to DSM-5 Criteria & Text". American Psychiatric Association. Retrieved April 18, 2022.

ССЗ и КР, с одной стороны, имеют сходные факторы риска, такие как ожирение, курение, дислипидемия, недостаточная физическая активность, низкий уровень образования, а, с другой стороны, наличие фибрилляции предсердий (ФП), артериальной гипертензии (АГ), сердечной недостаточности (СН), хронической болезни почек, сахарного диабета способствует прогрессированию КН. В эпоху пациент-ориентированной медицины, подбирая оптимальную схему лечения ССЗ, необходимо учитывать потенциальные возможности тех или иных режимов терапии в профилактике КН [12].

Наличие АГ в среднем возрасте увеличивает относительный риск развития деменции в течение жизни на 20-54%. Результаты недавно опубликованного метаанализа, объединившего 14 исследований (96 тыс. пациентов) подтвердили существование достоверной связи риска деменции в пожилом возрасте с анамнезом АГ в среднем возрасте (отношение рисков — HR (hazard ratio) 1,20; 95% доверительный интервал: 1,06-1,35), причем повышенный риск деменции ассоциировался с повышением уровня систолического АД в диапазоне >130 мм рт.ст.<sup>3</sup>

<sup>3</sup> Vicario A, Coca A, Gasecki D, et al. Effects of antihypertensive treatment on cognitive decline. ESH Scientific Newsletter. 2019; 20:nr. 73.

Согласно результатам метаанализа, включившего 209 проспективных исследований, была выявлена статистически значимая корреляция между АГ в среднем возрасте и ухудшением совокупных когнитивных функций, включая управляющие [13]. В другом исследовании, в котором приняли участие 7063 человека, также было обнаружено ухудшение когнитивных способностей на фоне АГ [14]. Однако распространенность когнитивного дефицита среди лиц с АГ в реальной практике, видимо, существенно выше, поскольку часто при развитии деменции пациенты прекращают участие в клинических исследованиях и, следовательно, не учитываются в окончательном анализе частоты развития когнитивного дефицита; кроме этого, данный показатель оценивается при длительном наблюдении у окончивших исследование, а, следовательно, у лиц с более низкими значениями АД и более высокой выживаемостью.

Ключевыми патофизиологическими механизмами повышения риска развития КН на фоне АГ считаются острые или латентные эпизоды ишемии и/или кровоизлияний ГМ, прогрессирующая атрофия ГМ, изменения церебрального капиллярного русла и эндотелиальная дисфункция, а также нарушение гематоэнцефалического барьера и нейровоспаление [15].

# НООПЕПТ®

## ТЕРАПИЯ ЛЕГКИХ И УМЕРЕННЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ



### 2 РАЗА В СУТКИ ПОСЛЕ ЕДЫ:

 1 таблетка **утром** +  1 таблетка **днем** (до 18:00)

**ДЛИТЕЛЬНОСТЬ КУРСА:** 1,5 – 3 месяца

#### РЕКЛАМА

1. Левин О.С., Юнищенко Н.А., Аникина М.А. и соавт. Эффективность Ноопепта у больных дисциркуляторной гипертензивной энцефалопатией. Пожилой пациент. 2016; 1(5)

**ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

По результатам клинического исследования<sup>1</sup>  
**НООПЕПТ® СПОСОБСТВОВАЛ  
УМЕНЬШЕНИЮ ЖАЛОБ НА**



### СНИЖЕНИЕ ПАМЯТИ

у 77% пациентов



### РАССЕЯННОСТЬ

у 58% пациентов



### УТОМЛЯЕМОСТЬ

у 50% пациентов



### ГОЛОВОКРУЖЕНИЯ

у 31% пациентов

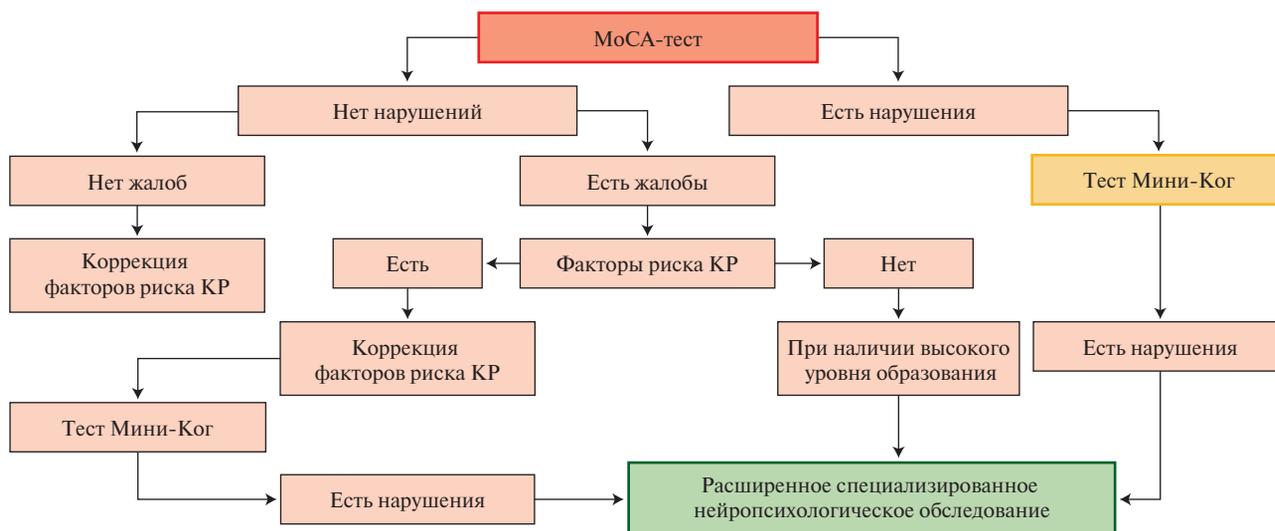


Рис. 2 Алгоритм скрининга додементных нарушений у пациентов с ССЗ (Проект).

Примечание: КР — когнитивные расстройства, Мини-Ког — модифицированная шкала/тест Mini-Cog (скрининговая оценка наличия выраженных когнитивных нарушений), МоСА-тест — Монреальская шкала оценки когнитивных функций, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

В крупных проспективных и ретроспективных исследованиях многократно подтверждено повышение риска развития ДКР и деменции у пациентов с ФП. Апостериорный анализ исследований ONTARGET/TRANSCEND (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease) подтвердил увеличение частоты деменции на 30% у пациентов с ФП [16].

В эпидемиологическом исследовании (>330 тыс. пациентов), выполненном на Тайване, наличие ФП повышало относительный риск развития деменции на 45% независимо от пола, возраста, принимаемой терапии [17].

У пациентов с СН по сравнению с лицами без СН наблюдается снижение как когнитивной функции в целом, оцениваемой по общему количеству баллов в специализированных опросниках, так и отдельных доменов, характеризующих праксис (способность выполнять сложные двигательные акты при отсутствии парезов и параличей), скорость психомоторных реакций и словесную память. Степень тяжести СН может определять глубину КН, что подтверждено в наблюдательных исследованиях выявлением взаимосвязи функционального класса СН по Нью-Йоркской классификации (NYHA — New York Heart Association), а также уровня натрийуретических пептидов со степенью выраженности когнитивного дефицита [18-20]. Одним из предполагаемых механизмов развития когнитивного дефицита при СН является гипоперфузия ГМ, подтверждаемая данными транскраниальной доплерографии, вследствие нарушения систолической и диастолической функции левого желудочка, стаза крови и микроэмболий, а также ухудшения колла-

терального кровотока из-за высокой частоты атеросклеротических стенозов мозговых артерий у пациентов с СН [21].

#### Диагностика додементных КН

К основным нейропсихологическим методикам, используемым в диагностике КР относятся:

— **Краткая шкала оценки психического статуса — Mental State Examination (MMSE)** (ориентировка во времени и месте, восприятие, память, устный счет, узнавание предметов, письменная и разговорная речь [22].

Данная шкала широко используется в качестве скринингового метода диагностики *выраженных КН*. Шкала является малочувствительной для диагностики когнитивного дефицита у лиц с низким и очень высоким уровнем образования. Кроме того, шкала обладает *недостаточной чувствительностью при диагностике ДКР*.

— **Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA-тест — The Montreal Cognitive Assessment)** — скрининг и оценка тяжести когнитивного расстройства. МоСА-тест был разработан как средство быстрой оценки при УКР. *Для диагностики УКН является оптимальным скрининговым инструментом* [23, 24].

— **Тест пяти слов (The 5-word test)** [25] — скрининговая оценка типа мнестических нарушений.

— **Тест рисования часов (The Clock Drawing Test, CDT)** [26] — оценка зрительно-пространственных и управляющих функций.

— **Методика вербальных ассоциаций (Word fluency test)** [27]. Тест позволяет оценить темп нервно-психических процессов и семантическую память, выявить нарушения речевой активности различного генеза.

— **Модифицированная шкала/тест Мини-Ког (Mini-Cog)** [28] — скрининговая оценка наличия

выраженных КН. Может быть недостаточно чувствительна к недементным КР.

В клинических рекомендациях "Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста" (2024)<sup>4</sup> был предложен алгоритм организации первичной медико-санитарной помощи больным с КР (врач общей практики, врач-терапевт), где началом алгоритма является оценка с помощью теста Мини-Ког; при выявлении нарушений с помощью этого инструмента предлагается расширенное специализированное нейropsychологическое обследование, консультация врача-психиатра, невролога, нейропсихолога, гериатра. В случае отсутствия выявленных нарушений по шкале Мини-Ког, но с одновременным наличием жалоб, предлагаются разные сценарии: при отсутствии факторов риска КР и наличии высокого уровня образования — расширенное специализированное нейropsychологическое обследование, консультация врача-психиатра, невролога, нейропсихолога, гериатра. Если же факторы риска КР присутствуют, то предлагается их коррекция, затем повторная оценка через 6 мес. по шкале Мини-Ког, и в случае наличия жалоб — использование МоСА-теста.

Следует учитывать, что шкала/тест Мини-Ког является скрининговой оценкой наличия *выраженных КН* и может быть *недостаточно чувствительна к ДКР*, в отличие от МоСА-теста, который был разработан как средство быстрой оценки при УКР и является оптимальным скрининговым инструментом в этой ситуации. Учитывая разный, в т.ч. молодой и средний, возраст пациентов, в настоящем Проекте экспертами предложено модифицировать вышеуказанный алгоритм, исходно разработанный для лиц пожилого и старческого возраста (рисунок 2).

Шипкова К. М. и Пищиков Л. Е. (2023) в информационном письме также предлагают в качестве нейropsychологической экспресс-диагностики лиц с КР использовать МоСА-тест в случае самостоятельного обращения пациента, а Мини-Ког — при жалобах, представленных родственниками пациента<sup>1</sup>.

### Первичная профилактика когнитивных расстройств на фоне ССЗ

Сохранность когнитивной функции не имеет общепопуляционных норм, поэтому профилактические мероприятия направлены на поддержание индивидуального когнитивного резерва, оцениваемого по косвенным характеристикам, таким как образование, сложность профессиональных навыков, досуговая деятельность и т.д.

Именно индивидуальный когнитивный резерв определяет клиническую картину и степень КН при сопоставимом нейробиологическом и функциональном резерве мозга [29].

В 2020г в журнале Lancet опубликован согласительный документ по профилактике и лечению деменции, в котором приводятся доказательства того, что коррекция 12 факторов риска способствует предотвращению 40% случаев ее развития [29].

К модифицируемым факторам риска отнесены низкий уровень образования, АГ, снижение слуха, курение, ожирение, депрессия, отсутствие физической активности, сахарный диабет, редкие социальные контакты, чрезмерное употребление алкоголя, травмы головы и загрязнение воздуха. Модификация риска когнитивной дисфункции возможна на протяжении всей жизни. Это связано с тем, что факторы, позволяющие поддерживать когнитивный резерв, различаются в зависимости от возраста. Так, для лиц <45 лет основным профилактическим мероприятием является повышение уровня образования, сопровождающееся улучшением общих когнитивных способностей, причем наибольшей пластичности мозг достигает в позднем подростковом периоде, после 20 лет повышение уровня образования сопровождается относительно небольшим эффектом в отношении снижения риска развития когнитивного дефицита.

### Возможности ноотропной терапии в профилактике КН у пациентов с ССЗ

Для подбора оптимальной медикаментозной терапии КН необходим мультидисциплинарный подход, с планом модификации образа жизни, направленным на формирование нейропластичности и стимуляцию познавательных функций, а также подбор специфической терапии КН. При выборе лекарственных препаратов для медикаментозной коррекции когнитивного дефицита у коморбидных пациентов следует отдавать предпочтение препаратам с мультимодальными свойствами, доказанной эффективностью и безопасностью. Важным требованием к фармакотерапии является сочетание с препаратами для лечения соматической патологии.

Высокая распространенность КН требует активного поиска эффективных препаратов с прокогнитивными свойствами [30]. Одним из ключевых компонентов в лечении КР до стадии деменции и самой деменции являются ноотропные препараты. Среди отечественных разработок в этой области выделяется омберацетам — уникальный нейропротекторный дипептид с выраженным мнестическим действием. В отличие от пирацетама, омберацетам способствует увеличению активности фактора, индуцируемого гипоксией-1 (Hypoxia-inducible factor 1-alpha, HIF-1α), что делает его особенно перспективным в лечении КН [31].

Препарат продемонстрировал способность предотвращать гибель нейронов в культуре ткани коры ГМ при воздействии токсичных концентраций глутамата и активных форм кислорода [32]. В ходе экспериментов было установлено, что омбе-

<sup>4</sup> Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации 2024. Минздрав России.

рацетам снижает вредное воздействие  $\beta$ -амилоида, способствует выработке антиамилоидных антител, регулирует активность холинергических рецепторов и стимулирует экспрессию нейротрофических факторов, таких как мозговой нейротрофический фактор и фактор роста нервов, в коре ГМ и гиппокампе [33]. Нейропротекторные свойства омберациетама объясняются действием его активного метаболита — циклопролилглицина, который по своей структуре схож с эндогенным циклическим дипептидом, обладающим антиамнестическим эффектом. Кроме того, омберациетам улучшает холинергическую активность и оказывает защитное действие при глутамат-кальциевой эксайтотоксичности [34].

Благодаря своему влиянию на синаптические структуры, особенно в гиппокампе, омберациетам способствует улучшению когнитивных функций, помогая в обработке, закреплении, консолидации и воспроизведении информации. Это выгодно отличает его от других ноотропов, которые воздействуют преимущественно на начальные этапы обработки данных. Клинические исследования показывают, что омберациетам оказывает стабилизирующее влияние на вегетативную нервную систему и улучшает эмоциональное состояние пациентов [35]. Дополнительно он улучшает реологические свойства крови, проявляя антиагрегантное, фибринолитическое и антикоагулянтное действие.

Эффективное лечение КН требует комплексного подхода, ориентированного на индивидуальные потребности пациента. Основными целями терапии являются уменьшение выраженности КР, минимизация их влияния на повседневную жизнь и про-

филактика развития деменции. Важную роль здесь играет настороженность врача первичного звена, своевременно реагирующего на изменения когнитивного статуса и использующего стратегию профилактики, направленную на раннее вмешательство.

**По итогам заседания эксперты пришли к следующим выводам:**

1. КН оказывают влияние на прогноз у пациентов с ССЗ, поэтому важно придерживаться проактивной стратегии и целенаправленно выявлять КР на ранних этапах.

2. Принимая во внимание, что тревога может способствовать возникновению ДКР, для оценки степени тяжести тревожного расстройства и определения дальнейшей тактики лечения рекомендуется применять в клинической практике опросник для оценки уровня тревожности и скрининга генерализованного тревожного расстройства (ГТР-7).

3. У пациентов с ССЗ рекомендуется проводить скрининг на предмет КН на ранней стадии с использованием диагностических шкал, таких как МоСА-тест и Мини-Ког, что позволит вовремя начать профилактические мероприятия и снизить риск развития тяжелых форм деменции в дальнейшем.

4. Одной из эффективных стратегий профилактики деменции у пациентов с ССЗ может служить назначение ноотропов в дополнение к первичной профилактике КР на фоне ССЗ и этиотропной терапии.

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

## Литература/References

1. Boytsov SA, Samorodskaya IV. Cardiovascular disease and cognitive impairment. S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2022;122(7):7-13. (In Russ.) Бойцов С.А., Самородская И.В. Сердечно-сосудистые заболевания и когнитивные нарушения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022;122(7):7-13. doi:10.17116/jnevro20221220717.
2. Samorodskaya IV, Starinskaya MA, Boytsov SA. Dynamics of Regional Mortality Rates from Cardiovascular Diseases and Cognitive Impairments in Russia in 2019-2021. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(4):5256. (In Russ.) Самородская И.В., Старинская М.А., Бойцов С.А. Динамика региональных показателей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и когнитивных нарушений в России 2019-2021 годах. Российский кардиологический журнал. 2023;28(4):5256. doi:10.15829/1560-4071-2023-5256.
3. Evdokimova AG, Stryuk RI, Evdokimov VV, et al. The role of cardiovascular diseases in the development of Alzheimer's disease and cognitive impairments, including during COVID-19. International Journal of Heart and Vascular Diseases. 2023; 38(11):5-17. (In Russ.) Евдокимова А.Г., Стрюк Р.И., Евдокимов В.В. и др. Роль сердечно-сосудистых заболеваний в развитии болезни Альцгеймера и когнитивных нарушений, в том числе при COVID-19. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2023;38(11):5-17. doi:10.24412/2311-1623-2023-38-5-17.
4. Fonyakin AV, Geraskina LA, Magomedova AR, et al. Cardiovascular diseases and cognitive function impairment. Prevention and treatment. RMJ. 2011;9:538. (In Russ.) Фонякин А.В., Гераскина Л.А., Магомедова А.Р. и др. Сердечно-сосудистые заболевания и нарушение когнитивных функций. Профилактика и лечение. РМЖ. 2011;9:538.
5. Simerzin VV, Fatenkov OV, Panisheva YA, et al. Age-related involutive features of cognitive functions. Science and Innovations in Medicine. 2019;4(2):21-6. (In Russ.) Симерзин В.В., Фатенков О.В., Панишева Я.А. и др. Возрастные инволютивные особенности когнитивных функций. Наука и инновации в медицине. 2019;4(2):21-6. doi:10.35693/2500-1388-2019-4-2-21-26.
6. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2018;90(3):126-35. doi:10.1212/WNL.0000000000004826.
7. Levin OS, Vasenina EE, Gankina OA. Diagnosis and treatment of mild cognitive impairment. Modern Therapy in Psychiatry and Neurology. 2014;(4):4-9. (In Russ.) Левин О.С., Васенина Е.Е., Ганькина О.А. Диагностика и лечение умеренного когнитивного расстройства. Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2014;(4):4-9.

8. Lopez OL, Jagust WJ, DeKosky ST, et al. Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part 1. *Arch Neurol.* 2003;60(10):1385-9. doi:10.1001/archneur.60.10.1385.
9. Vasenina EE, Gutorova DA, Smirnova IM, et al. Predementia cognitive disorders: modern approaches to terminology, diagnosis and treatment. *Pharmateca.* 2018;(14):8-16. (In Russ.) Васенина Е.Е., Гуторова Д.А., Смирнова И.М. и др. Додементные когнитивные расстройства: современные подходы к терминологии, диагностике и лечению. *Фарматека.* 2018;(14):8-16. doi:10.18565/pharmateca.2018.14.8-16.
10. Jessen F, Wiese B, Bachmann C, et al; German Study on Aging, Cognition and Dementia in Primary Care Patients Study Group. Prediction of dementia by subjective memory impairment: effects of severity and temporal association with cognitive impairment. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67(4):414-22. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.30.
11. McCarthy P, Benuskova L, Franz EA. The age-related posterior-anterior shift as revealed by voxelwise analysis of functional brain networks. *Front Aging Neurosci.* 2014;6:301. doi:10.3389/fnagi.2014.00301.
12. Shavarova EK, Shavarov AA, Akhmetov RE, Kobalava ZD. Cognitive Impairments in Cardiological Patients: Diagnosis and Prevention. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery.* 2022;15(6):560-9. (In Russ.) Шаварова Е.К., Шаваров А.А., Ахметов Р.Е., Кобалава Ж.Д. Когнитивные нарушения у пациентов кардиологического профиля: диагностика и профилактика. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2022;15(6):560-9. doi:10.17116/kardio202215061560.
13. Ou YN, Tan CC, Shen XN, et al. Blood pressure and risks of cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis of 209 prospective studies. *Hypertension.* 2020;76(1):217-25. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14993.
14. de Menezes ST, Giatti L, Brant LCC, et al. Hypertension, prehypertension, and hypertension control: Association with decline in cognitive performance in the ELSA-Brasil cohort. *Hypertension.* 2021;77(2):672-81. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16080.
15. Ungvari Z, Toth P, Tarantini S, et al. Hypertension-induced cognitive impairment: from pathophysiology to public health. *Nat Rev Nephrol.* 2021;17:639-54. doi:10.1038/s41581-021-00430-6.
16. Marzona I, O'Donnell M, Teo K, et al. Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies. *CMAJ.* 2012;184(6):329-36. doi:10.1503/cmaj.111173.
17. Liao JN, Chao TF, Liu CJ, et al. Risk and prediction of dementia in patients with atrial fibrillation-a nationwide population-based cohort study. *Int J Cardiol.* 2015;199:25-30. doi:10.1016/j.ijcard.2015.06.170.
18. Nagata T, Ohara T, Hata J, et al. NT-proBNP and Risk of Dementia in a General Japanese Elderly Population: The Hisayama Study. *J Am Heart Assoc.* 2019;8:e011652. doi:10.1161/JAHA.118.011652.
19. Lee TC, Qian M, Liu Y, et al. Cognitive Decline Over Time in Patients with Systolic Heart Failure: Insights From WARCEF. *JACC Heart Fail.* 2019;7:1042-53. doi:10.1016/j.jchf.2019.09.003.
20. Connors EJ, Hauson AO, Barlet BD, et al. Neuropsychological Assessment and Screening in Heart Failure: a Meta-Analysis and Systematic Review. *Neuropsychol Rev.* 2021;31(2):312-30. doi:10.1007/s11065-020-09463-3.
21. Babayigit E, Murat S, Mert KU, et al. Assessment of Cerebral Blood Flow Velocities with Transcranial Doppler Ultrasonography in Heart Failure Patients with Reduced Ejection Fraction. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2021;30:105706. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105706.
22. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189-98.
23. Hawkins MAW, Gathright EC, Gunstad J, et al. The MoCA and MMSE as screeners for cognitive impairment in a heart failure population: A study with comprehensive neuro-psychological testing. *Heart Lung.* 2014;43:462-8. doi:10.1016/j.hrtlng.2014.05.011.
24. Alagiakrishnan K, Mah D, Dyck JR, et al. Comparison of two commonly used clinical cognitive screening tests to diagnose mild cognitive impairment in heart failure with the golden standard European Consortium Criteria. *Int J Cardiol.* 2017;228:558-62. doi:10.1016/j.ijcard.2016.11.193.
25. Mormont E, Jamart J, Robaye L. Validity of the five-word test for the evaluation of verbal episodic memory and dementia in a memory clinic setting. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2012; 25(2):78-84.
26. Nishiwaki Y, Breeze E, Smeeth L, et al. Validity of the Clock-Drawing Test as a screening tool for cognitive impairment in the elderly. *Am J Epidemiol.* 2004;160(8):797-807.
27. Borkowski JG, Benton A, Spreen O. Word fluency and brain damage. *Neuropsychologia.* 1976;5:135-40.
28. Borson S, Scanlan JM, Chen PJ, et al. The Mini-Cog as a screen for dementia: Validation in a population-based sample. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51:1451-4.
29. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet.* 2020;8(396):413-46. doi:10.1016/S0140-6736(20)30367-6.
30. Sturov NV. Use of Noopept® for cognitive impairments of various origins. *Difficult Patient.* 2012;10(11):28-32. (In Russ.) Стуров Н.В. Применение препарата Ноопепт® при когнитивных нарушениях различного генеза. *Трудный пациент.* 2012;10(11):28-32.
31. Zainullina LF, Ivanova TV, Sadovnikov SV, et al. Cognitive Enhancer Noopept Activates Transcription Factor HIF-1. *Dokl Biochem Biophys.* 2020;494(1):256-60. doi:10.1134/S1607672920050129.
32. Skrebitsky VG, Kapai NA, Derevyagin VI, et al. The effect of pharmacological drugs on the synaptic activity of the hippocampus. *Ann Clin Exp Neurol.* 2008;2(2):23-7. (In Russ.) Скребицкий В.Г., Капай Н.А., Деревягин В.И. и др. Действие фармакологических препаратов на синаптическую активность гиппокампа. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2008;2(2):23-7.
33. Ostrovskaya RU, Gudasheva TA, Zaplina AP, et al. Noopept stimulates the expression of NGF and BDNF in rat hippocampus. *Bull Exp Biol Med.* 2008;146(3):334-7. doi:10.1007/s10517-008-0297-x.
34. Gavrilova SI, Kolykhalov IV, Fedorova YaB, et al. Clinical experience of Noopept in the treatment of mild cognitive decline syndrome. *Modern therapy of mental disorders.* 2008;(1):27-32. (In Russ.) Гаврилова С.И., Колыхалов И.В., Федорова Я.Б. и др. Опыт клинического применения Ноопепта в лечении синдрома мягкого когнитивного снижения. *Современная терапия психических расстройств.* 2008;(1):27-32. EDN QBRWIZ.
35. Dadasheva MN, Gorenkov RV, Kruglov VA, et al. Possibilities of using nootropic drugs in patients with non-dementia vascular cognitive impairments. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;14(2):49-55. (In Russ.) Дадашева М.Н., Горенков Р.В., Круглов В.А. и др. Возможности применения ноотропных препаратов у пациентов с недементными сосудистыми когнитивными нарушениями. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2022;14(2):49-55. doi:10.14412/2074-2711-2022-2-49-55.

# Циркулирующие микроРНК и развитие коллатерального кровообращения при хронической окклюзии коронарной артерии

Киселева А. В.<sup>1</sup>, Сотникова Е. А.<sup>1</sup>, Куценко В. А.<sup>1</sup>, Жарикова А. А.<sup>1,2</sup>, Ершова А. И.<sup>1</sup>, Мешков А. Н.<sup>1</sup>, Драпкина О. М.<sup>1</sup>

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

Коронарное коллатеральное кровообращение (ККК), формирующееся выше зоны хронической окклюзии коронарной артерии, является альтернативным кровоснабжением ишемизированного миокарда и повышает выживаемость среди пациентов с ишемической болезнью сердца. В связи с этим идентификация новых маркеров, связанных с выраженностью ККК, имеет диагностический потенциал для стратификации пациентов. Показано, что циркулирующие микроРНК (микро рибонуклеиновые кислоты) играют важную роль практически во всех аспектах деятельности сердечно-сосудистой системы, в т.ч. продемонстрирована связь ряда микроРНК с выраженностью ККК. Цель обзора — рассмотрение основных современных исследований, посвященных изучению ассоциации циркулирующих микроРНК и выраженности ККК при наличии хронической окклюзии коронарной артерии у пациентов с ишемической болезнью сердца, с последующим функциональным анализом выявленных микроРНК.

**Ключевые слова:** микроРНК, коронарное коллатеральное кровообращение, хроническая окклюзия коронарной артерии, ишемическая болезнь сердца.

**Отношения и деятельность:** нет.

**Поступила** 09/09-2024

**Рецензия получена** 24/09-2024

**Принята к публикации** 02/10-2024



**Для цитирования:** Киселева А. В., Сотникова Е. А., Куценко В. А., Жарикова А. А., Ершова А. И., Мешков А. Н., Драпкина О. М. Циркулирующие микроРНК и развитие коллатерального кровообращения при хронической окклюзии коронарной артерии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(10):4190. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4190. EDN OPXTFM

## Circulating microRNAs and collateral circulation in coronary chronic total occlusion

Kiseleva A. V.<sup>1</sup>, Sotnikova E. A.<sup>1</sup>, Kutsenko V. A.<sup>1</sup>, Zharikova A. A.<sup>1,2</sup>, Ershova A. I.<sup>1</sup>, Meshkov A. N.<sup>1</sup>, Drapkina O. M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; <sup>2</sup>Lomonosov Moscow State University. Moscow, Russia

Coronary collateral circulation (CCC) above the coronary chronic total occlusion is an alternative blood supply to the ischemic myocardium and increases survival among patients with coronary artery disease. In this regard, identification of novel markers associated with the CCC severity has diagnostic potential for patient stratification. It has been shown that circulating microRNAs play an important role in almost all cardiovascular aspects, including the association of some microRNAs with the CCC severity. The aim of this review is to consider the main modern studies on association of circulating microRNAs and CCC severity in coronary chronic total occlusion in patients with coronary artery disease, followed by a functional analysis of the identified microRNAs.

**Keywords:** microRNA, coronary collateral circulation, coronary chronic total occlusion, coronary artery disease.

**Relationships and Activities:** none.

Kiseleva A. V.\* ORCID: 0000-0003-4765-8021, Sotnikova E. A. ORCID: 0000-0002-8395-4146, Kutsenko V. A. ORCID: 0000-0001-9844-3122, Zharikova A. A. ORCID: 0000-0003-0723-0493, Ershova A. I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Meshkov A. N. ORCID: 0000-0001-5989-6233, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

\*Corresponding author:  
sanyutabe@gmail.com

**Received:** 09/09-2024

**Revision Received:** 24/09-2024

**Accepted:** 02/10-2024

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: sanyutabe@gmail.com

[Киселева А. В.\* — к.б.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики Института персонализированной терапии и профилактики, в.н.с., ORCID: 0000-0003-4765-8021, Сотникова Е. А. — с.н.с. лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0002-8395-4146, Куценко В. А. — к.ф.-м.н., с.н.с. лаборатория биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-9844-3122, Жарикова А. А. — к.б.н., в.н.с. лаборатории молекулярной генетики, старший преподаватель факультета биоинженерии и биоинформатики, ORCID: 0000-0003-0723-0493, Ершова А. И. — д.м.н., руководитель лаборатории клиномики, зам. директора по фундаментальной науке, ORCID: 0000-0001-7989-0760, Мешков А. Н. — д.м.н., руководитель Института персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0001-5989-6233, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

**For citation:** Kiseleva A. V., Sotnikova E. A., Kutsenko V. A., Zhari-kova A. A., Ershova A. I. Meshkov A. N., Drapkina O. M. Circulating microRNAs and collateral circulation in coronary chronic total

occlusion. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(10):4190. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4190. EDN OPXTFM

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ККК — коронарное коллатеральное кровообращение, кПЦР — количественная полимеразная цепная реакция, КС — коллатеральное соединение, мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота (РНК), мяРНК — малая ядерная РНК (small nuclear RNA, snRNA), мякРНК — малая ядрышковая РНК (small nucleolar RNA, snoRNA), ХОКА — хроническая окклюзия коронарной артерии, CFlp — pressure-derived collateral flow index (индекс коллатерального кровотока, рассчитанный с помощью измерения давления), NGS — Next Generation Sequencing (секвенирование следующего поколения), TIMI — Thrombolysis In Myocardial Infarction (тромболизис при инфаркте миокарда).

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- Коронарное коллатеральное кровообращение является альтернативным кровоснабжением ишемизированного миокарда.
- Возможность определения потенциала для развития коронарного коллатерального кровообращения у пациентов без инвазивного вмешательства имеет большое клиническое значение.
- Циркулирующие микроРНК играют важную роль практически во всех аспектах деятельности сердечно-сосудистой системы.

#### Что добавляют результаты исследования?

- Большинство изученных микроРНК были проанализированы лишь в одной из включенных в обзор работ, поэтому требуются более крупные, в т.ч. многоцентровые, исследования.
- Недостаточно валидированных данных для принятия решения об использовании микроРНК в клинической практике у пациентов с хронической окклюзией коронарной артерии.
- Функциональный анализ, проведенный для включенных в обзор микроРНК, показал их потенциальную роль в регуляции экспрессии генов, продукты которых, вероятно, участвуют в сердечно-сосудистых патологиях.

### Key messages

#### What is already known about the subject?

- Coronary collateral circulation is an alternative blood supply to the ischemic myocardium.
- The ability to determine the potential for coronary collateral circulation in patients without invasive intervention is of great clinical importance.
- Circulating microRNAs play an important role in almost all aspects of the cardiovascular system.

#### What might this study add?

- Most of the studied microRNAs were analyzed in only one of the studies included in the review; so larger studies, including multicenter ones, are required.
- There is insufficient validated data to make a decision on the use of microRNAs in clinical practice in patients with coronary chronic total occlusion.
- The functional analysis performed for the microRNAs included in the review showed their potential role in regulating the expression of genes whose products are likely to be involved in cardiovascular pathologies.

## Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной причиной смерти и инвалидности во всем мире [1, 2]. Хроническая окклюзия коронарной артерии (ХОКА) представляет собой серьезную клиническую проблему в спектре ИБС [3]. В связи с этим необходимы терапевтические стратегии, способствующие развитию хорошего коронарного коллатерального кровообращения (ККК), функционирующего как естественный обходной путь, поддерживающий снабжение кровью миокарда [4].

ККК формируется выше зоны ХОКА и играет жизненно важную роль в поддержании функционирования сердца, повышая выживаемость пациентов при ИБС и других неблагоприятных сердечных событиях [3, 5-7]. ХОКА определяется как отсутствие антеградного кровотока, 0 по классификации TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction), с предполагаемой продолжительностью не <3 мес. [8]. ХОКА диагностируется у 16-52% пациентов с ИБС [9-12].

В отличие от пациентов с неокклюзионной ИБС, пациенты с ХОКА обычно имеют предшествующий инфаркт миокарда, заболевания периферических артерий и сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет и артериальная гипертензия [9]. ХОКА можно рассматривать как финальную стадию обструктивной ИБС, и она ассоциирована с негативным долгосрочным прогнозом [13].

Большое клиническое значение имеет изучение механизмов формирования ККК, а также выявление биомаркеров выраженности ККК [14]. Одним из наиболее важных процессов в развитии ККК является ангиогенез [4], который зависит от многочисленных факторов, включая гипоксию, сахарный диабет, артериальную гипертензию, воспаление, эффекты которых опосредованы в частности выработкой факторов роста, но они не могут полностью объяснить механизм образования ККК [15].

В большинстве исследований для выявления пациентов с недостаточной коллатерализацией при-

меняют инвазивные методы на основе ангиографических данных (классификации по Rentrop [16] и по Werner [17]), а также на основе индекса коллатерального кровотока, рассчитанный с помощью измерения давления (pressure-derived collateral flow index, CFIp) [18-20].

Классификация по Rentrop основана на степени заполнения окклюзированного сосуда, классификация по Werner учитывает размер коллатералей на основе размера диаметра коллатерального соединения (КС) [21]. CFIp — метод, используемый для количественной оценки эффективности ККК в сердце [5] на основании измерения давления в аорте, в коронарной артерии дистальнее окклюзии и центрального венозного давления [3]. Однако с его помощью невозможно оценить ККК в контрольных группах здоровых людей [5].

В связи с тем, что развитие ККК оценивают, главным образом, с помощью инвазивных процедур, таких как коронарография, возможность выявлять циркулирующие биомаркеры, позволяющие различать пациентов с достаточно или недостаточно развитым ККК, имела бы большое клиническое значение [22, 23]. Недавние исследования показали, что микроРНК играют важную роль практически во всех аспектах сердечно-сосудистой деятельности [24] и могут стать потенциальными неинвазивными биомаркерами сердечно-сосудистых заболеваний, включая ИБС [5, 25, 26].

МикроРНК — это короткие некодирующие одностранные РНК (18-25 нуклеотидов), которые, взаимодействуя с матричной РНК (мРНК), участвуют в клеточной регуляции путем изменения уровня экспрессии генов, при этом одна микроРНК способна регулировать сотни мРНК [27]. МикроРНК, в зависимости от степени комплементарности микроРНК и мРНК, могут подавлять генную экспрессию с помощью деградации мРНК или ингибирования трансляции [28]. До одной трети всех мРНК подвергаются регуляции, опосредованной микроРНК [29, 30].

Несмотря на то, что недавние исследования продемонстрировали важную роль микроРНК в регуляции ангиогенеза, артериогенеза и ремоделирования сосудов [5, 14, 23, 28, 31], данных об ассоциации микроРНК с выраженностью ККК немного.

Цель обзора — рассмотрение результатов основных современных исследований, посвященных изучению ассоциации циркулирующих микроРНК и выраженности ККК при наличии ХОКА у пациентов с ИБС, с последующим функциональным анализом выявленных микроРНК.

## Методологические подходы

Поиск литературных источников был проведен по заголовкам, аннотациям и ключевым словам в системах индексирования научных публикаций

(Google Scholar, PubMed, eLIBRARY) с использованием следующих запросов: "микроРНК + окклюзия", "микроРНК + коллатерал", "microRNA + occlusion", "microRNA + collateral". Глубина поиска составила 10 лет. В обзор были включены только оригинальные исследования. В обзоре представлены обобщенные и систематизированные данные 13 литературных источников, посвященных поиску ассоциаций циркулирующих микроРНК с ККК у пациентов с ИБС и ХОКА.

Кроме того, критериями выбора публикаций были: наличие ИБС и разделение пациентов на группы с достаточно или недостаточно развитым ККК с применением известных классификаций (по Rentrop или Werner) или на основе CFIp. В результате литературного поиска были отобраны 13 источников, посвященных поиску ассоциаций циркулирующих микроРНК с ККК у пациентов с ИБС и ХОКА. В обзоре представлены обобщенные и систематизированные данные этих исследований.

Для микроРНК, показавших ассоциации с ККК в анализируемых исследованиях, был проведен функциональный анализ с помощью базы данных MSigDB<sup>1</sup> [32]. Для полученных мРНК был выполнен анализ обогащения на основании баз данных по геной аннотации Gene ontology (GO)<sup>2</sup> [33] категории биологические процессы (BP, biological process) и базы данных метаболических путей KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes)<sup>3</sup> [34].

## Результаты

На основании проведенного анализа литературы было найдено 13 исследований, посвященных поиску ассоциаций циркулирующих микроРНК с ККК у пациентов с ХОКА (таблица 1). Все они выполнены на небольших выборках (от 26 до 249 человек). Только одно из исследований было проведено на двух независимых когортах [31]: обучающая когорта для анализа с помощью секвенирования следующего поколения (next generation sequencing, NGS) включала пациентов с ИБС с недостаточно (n=5) и достаточно развитым (n=5) ККК, а валидационная когорта для анализа с помощью количественной полимеразной цепной реакции (кПЦР) в режиме реального времени с обратной транскрипцией состояла из пациентов с ИБС с недостаточно (n=20) и достаточно развитым ККК (n=18) и здоровых лиц (контрольная группа, n=18). К сожалению, информация по сравнению уровней

<sup>1</sup> База данных MSigDB. <https://www.gsea-msigdb.org/gsea/msigdb> (2 October 2024).

<sup>2</sup> База данных по геной аннотации Gene ontology. <https://geneontology.org/> (2 October 2024).

<sup>3</sup> База данных метаболических путей Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes <https://www.genome.jp/kegg/pathway.html> (2 October 2024).

Таблица 1

## Исследования, выявившие ассоциации циркулирующих микроРНК с ККК у пациентов с ХОКА

Исследование	Описание и размер выборки	Определение ККК	Биоматериал	микроРНК, изучаемые с помощью кПЦР	микроРНК, для которых выявлены ассоциации
Nie X, et al. (2014) [35]	Пациенты с ИБС (n=120), из них 64 — с Д-ККК и 56 — с НД-ККК. Контрольная группа — здоровые участники (n=30).	Классификация по Rentrop: НД-ККК (0 и 1) и Д-ККК (2 и 3).	плазма	miR-126	miR-126
Gascón J, et al. (2015) [36]	Пациенты с ОКС (n=43), из них 16 — с открытой и 27 — с окклюзированной коронарной артерией.	Две группы пациентов: с ТИМІ 0 или 1 (окклюзированная коронарная артерия), с ТИМІ 2 или 3 (открытая коронарная артерия).	сыворотка	miR-1, miR-16, miR-34a, miR-122, miR-124, miR-208b, miR-133a/b, miR-375, miR-499	miR-133a, miR-133b, miR-34a, miR-124, miR-134
Hakimzadeh N, et al. (2015) [5]	Пациенты с ХОКА (n=41): из них 27 — с низким и 14 — с высоким CFІr. Контрольная группа — здоровые участники (n=19).	Высокий (>0,39) и низкий CFІr (<0,39).	цитратная плазма	miR423-5p, miR10b, miR30d, miR126	miR423-5p, miR10b, miR30d, miR-126
Wang J, et al. (2016) [23]	Пациенты с ИБС (n=78), из них 44 — с НД-ККК и 34 — с Д-ККК. Контрольная группа — здоровые участники без ИБС (n=34).	Классификация по Rentrop: НД-ККК (0 и 1) и Д-ККК (2 и 3).	плазма	miR-146a	miR-146a
Hakimzadeh N, et al. (2017) [6]	Пациенты с ХОКА (n=26), из них 14 — с высоким и 12 — с низким CFІr.	Высокий (>0,39) и низкий CFІr (<0,39).	моноциты	miR151a-3p, miR3607-3p, miR30b-5p, miR339-5p, miR122-5p, miR1307-5p, miR126-5p, miR155-5p	miR126-5p, miR155-5p, miR339-5p, miR30b-5p
Hou S, et al. (2017) [37]	Пациенты с ИБС (n=47, из них 25 — с НД-ККК и 22 — с Д-ККК).	Классификация по Rentrop: НД-ККК (0 и 1) и Д-ККК (2 и 3).	сыворотка	miR-939	miR-939
Wang J, et al. (2017) [38]	Пациенты с ИБС (n=78), из них 44 — с НД-ККК и 34 — с Д-ККК. Контрольная группа — здоровые участники без ИБС (n=34).	Классификация по Rentrop: НД-ККК (0 и 1) и Д-ККК (2 и 3).	плазма	miR-155	miR-155
Zhu L-P, et al. (2017) [31]	Две независимые когорты (n=66): обучающая когорта (n=10) из пациентов с ИБС по 5 с Д-ККК и НД-ККК, валидационная когорта (n=56) из пациентов с ИБС, из них 20 — с НД-ККК и 18 — с Д-ККК, и контрольная группа — здоровые участники (n=18, только для miR-15b-5p).	Классификация по Rentrop: НД-ККК (0 и 1) и Д-ККК (2 и 3).	плазма	hsa-miR-15b-5p, hsa-miR-126-3p, hsa-miR-92a-3p	hsa-miR-15b-5p, hsa-miR-126-3p
Fei Y, et al. (2018) [14]	Пациенты с ИБС (n=249), из них 76 — с Д-ККК и 92 — с НД-ККК. Контрольная группа — здоровые участники (n=81).	Классификация по Rentrop: НД-ККК (0 и 1) и Д-ККК (2 и 3).	плазма	miR-503	miR-503
Gao W, et al. (2022) [7]	Две когорты: NGS (n=9), из них 5 — с ИБС и 4 — с ХОКА; кПЦР (n=68): 46 — с ХОКА, из них 17 — с недостаточно и 27 — с достаточно развитым КС, контрольная группа — пациенты с ИБС (стеноз 50–90%) (n=22).	Классификация по Werner: недостаточно (0 или 1) и достаточно развитое КС (2).	плазма	hsa-miRNA-494-3p, hsa-miRNA-495-3p, hsa-miRNA-329-3p	hsa-miRNA-494-3p, hsa-miRNA-495-3p, hsa-miRNA-329-3p
Gao W, et al. (2024) [39]	Пациенты (n=146): 50 — с ИБС со стенозом 50–90%, 46 — с ХОКА, из них 17 — с недостаточно и 27 — с достаточно развитым КС, контрольная группа — без значимого коронарного стеноза, подтвержденного ангиографией (n=50).	Классификация по Werner: недостаточно (0 или 1) и достаточно развитое КС (2).	плазма	hsa-miR-495-3p	hsa-miR-495-3p

Таблица 1. Продолжение

Исследование	Описание и размер выборки	Определение ККК	Биоматериал	микроРНК, изучаемые с помощью кПЦР	микроРНК, для которых выявлены ассоциации
Vural MG, et al. (2024) [3]	Пациенты с ХОКА (n=36), из них 19 — с НД-ККК и 17 — с Д-ККК (n=17).	Классификация по Rentrop: НД-ККК (0 и 1) и Д-ККК (2 и 3).	кровь	miR-10a, miR-19a, miR-21, miR-23b, miR-26a, miR-92a, miR-126, miR-130a, miR-663, let7d	miR-10a, miR-19a, miR-21, miR-23b, miR-26a, miR-92a, miR-126, miR-130a, miR-663, let7d
Киселева А. В. и др. (2024) [40]	Пациенты с ХОКА (n=23), из них 13 — с Д-ККК и 10 — с НД-ККК, контрольная группа — пациенты без значимого стеноза (<50%) (n=20).	Классификация по Rentrop: НД-ККК (0) и Д-ККК (3).	плазма	hsa-miR-126-5p, hsa-miR-146a-5p, hsa-miR-155-5p, hsa-miR-15b-5p, hsa-miR-21-5p, hsa-miR-210-5p, hsa-miR-23a-3p, hsa-miR-451a, hsa-miR-503-5p	hsa-miR-126-5p, hsa-miR-146a-5p, hsa-miR-155-5p, hsa-miR-15b-5p, hsa-miR-21-5p, hsa-miR-23a-3p, hsa-miR-451a

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, Д-ККК — достаточно развитое коронарное коллатеральное кровообращение, ККК — коронарное коллатеральное кровообращение, кПЦР — количественная полимеразная цепная реакция, КС — коллатеральное соединение, микроРНК — короткие некодирующие одноцепочечные РНК, НД-ККК — недостаточно развитое ККК, ОКС — острый коронарный синдром, РНК — рибонуклеиновая кислота, ХОКА — хроническая окклюзия коронарной артерии, CFIP — индекс интракоронарного коллатерального кровотока, полученный под давлением, NGS — секвенирование следующего поколения, TIMI — тромболитический индекс при инфаркте миокарда.

экспрессии между группами с достаточно и недостаточно развитым ККК и контрольной группой представлена только для одной из изучавшихся микроРНК — miR-15b-5p [31].

Разделение пациентов с достаточно или недостаточно развитым ККК в 8 работах [3, 14, 23, 31, 35, 37, 38, 40] было выполнено по классификации Rentrop, которая ограничивается оценкой коллатеральных сосудов диаметром >100 мкм [3, 18]. В большинстве исследований пациенты с ИБС и ХОКА разделяются на группы по классификации по Rentrop следующим образом: недостаточно развитое ККК (0 и 1) и достаточно развитое ККК (2 и 3).

В двух исследованиях применялась классификация по Werner [7, 39]: к группе с недостаточно развитым КС относятся оценки 0 или 1, а к группе достаточно развитым КС — оценка 2 [7, 39]. В двух других работах использовался метод CFIP [5, 6], где пациенты с ИБС и ХОКА разделяются на группы с высоким (>0,39) и низким (<0,39) CFIP.

В работе Gasoñ J, et al. (2015) не проводилось разделение пациентов на группы с достаточно и недостаточно развитым ККК, пациенты с неосложненным острым коронарным синдромом были классифицированы в зависимости от состояния инфаркт-связанной коронарной артерии: открытого и окклюзированного [36]. Это исследование было включено в обзор, т.к. сравнение экспрессии изучаемых микроРНК проводилось в группах ХОКА и ИБС без ХОКА.

В качестве метода количественного определения микроРНК во всех работах использовалась кПЦР в режиме реального времени с обратной транскрипцией. Кроме того, в трех исследованиях

применялся метод NGS для идентификации микроРНК, которые могут участвовать в развитии коллатеральных сосудов [6, 7, 31]. Во всех работах оценивалась экспрессия небольшого числа микроРНК (от 1 до 10).

В исследованиях, включенных в настоящий обзор, микроРНК для валидации были отобраны на основании анализа тотальной микроРНК с помощью NGS [6, 7, 31, 39] или большого числа микроРНК (n=750) [5] с помощью кПЦР или на основании литературных данных, указывающих на их связь с ангиогенезом [14, 23, 35, 38], механочувствительностью [3], ИБС [40], ишемией [36], ХОКА с недостаточно и достаточно развитым ККК [40].

Суммарно во всех работах статистически значимые ассоциации были выявлены для 30 микроРНК (таблица 2). Только 8 микроРНК (miR-15b, miR-21, miR-92a, miR-126, miR-146a, miR-155, miR-495, miR-503) были включены более чем в одно исследование. Однако ни для одной из 8 микроРНК подтвердить полученные результаты не удалось. В большинстве случаев полученные различия могут быть объяснены небольшими размерами выборок, разными контрольными группами (пациенты с ИБС без ХОКА или здоровые участники), методиками категоризации ККК, выделения и определения уровней микроРНК, а также тем, что не указано, какая именно зрелая микроРНК была использована в исследовании (с какого из двух концов исходной пре-микроРНК была образована изучаемая микроРНК).

Целесообразно отдельно обсудить исследование [3], в котором в качестве изучаемого показателя использовался транскоронарный гра-

Таблица 2

## МикроРНК, ассоциированные с ККК у пациентов с ХОКА

МикроРНК	Идентификатор в статье	Размер выборки (n)	Группы сравнения							Источник литературы
			Д-ККК vs НД-ККК	Д-ККК vs ИБС	НД-ККК vs ИБС	ХОКА vs ИБС	Д-ККК vs ЗУ	НД-ККК vs ЗУ	ХОКА vs ЗУ	
let-7d	let7d	36	sig	—	—	—	—	—	—	[3]
miR-10a	miR-10a	36	sig	—	—	—	—	—	—	[3]
miR-10b	miR10b	60	↓	—	—	—	—	—	not sig	[5]
miR-15b	hsa-miR-15b-5p	56	↓	—	—	—	↓	↓	—	[31]
	hsa-miR-15b-5p	43	not sig	↓	not sig	not sig	—	—	—	[40]
miR-19a	miR-19a	36	sig	—	—	—	—	—	—	[3]
miR-21	miR-21	36	sig	—	—	—	—	—	—	[3]
	hsa-miR-21-5p	43	not sig	not sig	not sig	not sig	—	—	—	[40]
miR-23a	hsa-miR-23a-3p	43	not sig	↓	not sig	↓	—	—	—	[40]
miR-23b	miR-23b	36	sig	—	—	—	—	—	—	[3]
miR-26a	miR-26a	36	sig	—	—	—	—	—	—	[3]
miR-30b	miR30b-5p	26	↑	—	—	—	—	—	—	[6]
miR-30d	miR30d	60	↓	—	—	—	—	—	↑	[5]
miR-34a	miR-34a	43	—	—	—	↑	—	—	—	[36]
miR-92a	hsa-miR-92a-3p	56	not sig	—	—	—	—	—	—	[31]
	miR-92a	36	sig	—	—	—	—	—	—	[3]
miR-124	miR-124	43	—	—	—	↑	—	—	—	[36]
miR-126	miR-126	120	↑	—	—	—	—	—	↓	[35]
	miR-126	60	↓	—	—	—	—	—	↑	[5]
	hsa-miR-126-3p	56	↓	—	—	—	—	—	—	[31]
	miR126-5p	26	↑	—	—	—	—	—	—	[6]
	miR-126	36	sig	—	—	—	—	—	—	[3]
	hsa-miR-126-5p	43	not sig	↓	not sig	↓	—	—	—	[40]
miR-130a	miR-130a	36	sig	—	—	—	—	—	—	[3]
miR-133a	miR-133a	43	—	—	—	↑	—	—	—	[36]
miR-133b	miR-133b	43	—	—	—	↑	—	—	—	[36]
miR-134	miR-134	43	—	—	—	↑	—	—	—	[36]
miR-146a	hsa-miR-146a-5p	112	↑	—	—	—	↑	↓	—	[23]
	hsa-miR-146a-5p	43	not sig	not sig	not sig	not sig	—	—	—	[40]
miR-155	miR-155	112	↓	—	—	—	not sig	↑	—	[38]
	miR155-5p	26	↑	—	—	—	—	—	—	[6]
	hsa-miR-155-5p	43	not sig	↓	not sig	not sig	—	—	—	[40]
miR-329	hsa-miR-329-3p	68	↓	—	—	↓	—	—	—	[7]
miR-339	miR-339-5p	26	↑	—	—	—	—	—	—	[6]
miR-423	miR423-5p	60	↓	—	—	—	—	—	not sig	[5]
miR-451a	hsa-miR-451a	43	not sig	↑	not sig	not sig	—	—	—	[40]
miR-494	hsa-miR-494-3p	68	↓	—	—	↓	—	—	—	[7]
miR-495	hsa-miR-495-3p	68	↓	—	—	↓	—	—	—	[7, 39]
miR-503	miR-503	249	↓	—	—	—	↓	↓	—	[14]
	hsa-miR-503-5p	43	not sig	not sig	not sig	not sig	—	—	—	[40]
miR-663	miR-663	36	sig	—	—	—	—	—	—	[3]
miR-939	hsa-miR-939-5p	47	↓	—	—	—	—	—	—	[37]

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца без ХОКА, ЗУ — здоровые участники, ККК — коронарное коллатеральное кровообращение, микроРНК — короткие некодирующие одноцепочечные РНК, НД-ККК — недостаточно развитое коллатеральное кровообращение, РНК — рибонуклеиновая кислота, ХОКА — хроническая окклюзия коронарной артерии, Д-ККК — достаточно развитое коллатеральное кровообращение, not sig — незначимые различия, sig — значимые различия, ↑ — повышенный уровень экспрессии, ↓ — сниженный уровень экспрессии, vs — против.

диент — разница между экспрессией микроРНК в корне аорты и экспрессией микроРНК в правом предсердии/коронарном синусе. Ассоциация

транскоронарных градиентов и развития ККК не может сравниваться с ассоциацией экспрессии микроРНК и развития ККК. Поэтому эта работа

не будет рассматриваться далее, при обсуждении сравнения уровней экспрессии.

МикроРНК miR-126 была проанализирована в 5 работах [5, 6, 31, 35, 40]. Во всех 5 исследованиях общим было сравнение групп пациентов с достаточно и недостаточно развитым ККК: в двух экспрессия miR-126 была повышена [6, 35], в двух — снижена [5, 31], в одном значимых ассоциаций не обнаружено [40]. Кроме того, был выявлен значимо повышенный [5] и сниженный [35] уровень экспрессии в группе пациентов с ХОКА по сравнению со здоровыми участниками. Стоит отметить, что в трех исследованиях не была указана конкретная зрелая микроРНК (-3р или -5р) [3, 5, 35], в двух указана форма hsa-miR-126-5р [6, 40], в одном — hsa-miR-126-3р [31].

МикроРНК miR-155 была проанализирована в трех исследованиях [6, 38, 40], в которых совпало определение групп сравнения: пациенты с достаточно развитым ККК против таковых с недостаточно развитым ККК. Выявленное направление изменения уровня экспрессии было разным во всех трёх работах: снижение экспрессии [38], повышение [6], отсутствие значимых изменений экспрессии [40]. В исследовании [38] нет указания точной формы микроРНК, тогда как в двух других указано, что анализировалась hsa-miR-155-5р [6, 40].

Для микроРНК miR-92a получены значимые различия в уровне экспрессии между группами пациентов с достаточно и недостаточно развитым ККК только в одном [3] из двух исследований [3, 31].

Для 4 микроРНК (miR-15b-5р [31, 40], miR-21 [3, 40], miR-146a-5р [23, 40], miR-503 [14, 40]) данные об уровне экспрессии для групп пациентов с достаточно и недостаточно развитым ККК получены как минимум в двух исследованиях, одно из которых [40]. Для каждой микроРНК в исследовании [40] подтверждения ранее обнаруженных ассоциаций не получено.

Для микроРНК hsa-miR-495-3р значимые различия в уровне экспрессии были получены в двух исследованиях [7, 39], уровень экспрессии был снижен в группе хорошего КС по сравнению с плохим, а также в группе ХОКА по сравнению с ИБС без ХОКА. Однако в этих исследованиях в точности совпадает размер выборки и подгрупп пациентов. Это вызывает сомнения в независимости исследованных выборок.

Функциональный анализ с помощью базы данных MSigDB [32] был выполнен для всех 30 микроРНК, показавших ассоциации с ККК в анализируемых исследованиях. Из 30 микроРНК, включенных в анализ, для 26 микроРНК (let-7d, miR-10a, miR-10b, miR-15b, miR-19a, miR-21, miR-23a, miR-23b, miR-26a, miR-30b, miR-30d, miR-34a, miR-124, miR-126, miR-130a, miR-133a, miR-133b, miR-134, miR-146a, miR-155, miR-329, miR-339, miR-423,

miR-494, miR-495, miR-503) было выявлено 3886 мРНК, которые потенциально являются мишенью для хотя бы одной из исследуемых микроРНК. Для полученных 3886 мРНК был выполнен анализ обогащения на основании баз данных GO [33] и KEGG [34]. В результате с помощью GO (BP) было выявлено обогащение 1787 GO BP категорий, среди которых есть те, которые относятся к биологическим процессам, которые могут быть вовлечены в развитие ККК, такие как: регуляция клеточного роста (GO:0001558, regulation of cell growth), развитие артерий (GO:0060840, artery development), позитивная регуляция ангиогенеза (GO:0045766, positive regulation of angiogenesis). Аналогично по результатам анализа метаболических путей KEGG было выявлено обогащение 145 путей, среди которых можно выделить те, которые ассоциированы с сердечно-сосудистыми процессами, например, атеросклероз (hsa05417, lipid and atherosclerosis), сигнальный путь факторов роста эндотелия сосудов (hsa04370, VEGF signaling pathway). Таким образом, эти микроРНК могут быть вовлечены в регуляцию экспрессии генов, продукты которых, вероятно, участвуют в развитии сердечно-сосудистых патологий.

Поскольку количество таргетов микроРНК оказалось слишком большим, чтобы ожидать конкретного функционального результата, был реализован анализ обогащения для набора таргетов микроРНК, которые поддержаны как минимум двумя микроРНК (n=2126). В результате было выявлено обогащение 1230 GO BP категорий и 102 метаболических пути по данным базы KEGG. При сокращении общего количества таргетов  $\geq 2$  раза количество обогащенных категорий сократилось незначительно. Как и исходный анализ, анализ усеченного списка таргетных мРНК показал обогащение довольно общих и крупных категорий, что может свидетельствовать о дисперсии функций таргетов для исследуемого набора мРНК. Это, в свою очередь, позволяет предположить, что все исследуемые в обзоре микроРНК принимают участие в регуляции большого количества разнообразных и важных процессов для жизнедеятельности клетки и организма в целом. Ограничением проведенного биоинформатического анализа является отсутствие экспериментального подтверждения для получения более точных утверждений.

Основным недостатком исследований по ассоциации уровней экспрессии микроРНК с ККК является то, что они проведены на небольших выборках (до 249 участников) и только одна на двух независимых когортах [31]. Кроме того, отсутствует стандартизация в выборе контрольной группы, например, в части работ это здоровые люди [5, 14, 23, 31, 35, 38], тогда как в других — это пациенты с ИБС без значимого стеноза или ИБС без ХОКА [39, 40].

В 5 исследованиях присутствовали только пациенты с ИБС с достаточно и недостаточно развитым ККК [3, 6, 7, 36, 37]. В исследованиях применяются разные методы оценки ККК: классификация ККК по Rentrop [3, 14, 23, 31, 35, 37, 38], классификация по Werner [7, 39] и CFIp [5, 6].

При работе с образцами плазмы или сыворотки многие факторы на всех этапах процесса могут повлиять на результат анализа, поэтому для сравнения результатов важно свести к минимуму различия на преаналитическом (сбор, обработка и хранение плазмы), аналитическом (экстракция, синтез комплементарной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и кПЦР) этапах и этапе статистической обработки данных (нормализация) [27, 41, 42].

В рассмотренных в настоящем обзоре исследованиях для получения циркулирующих микроРНК использовались разные типы образцов. Чаще всего биоматериалом служила плазма крови [7, 14, 23, 31, 35, 38-40], реже — сыворотка [36, 37], цитратная плазма [5], моноциты [6] и образцы крови из корня аорты и правого предсердия или коронарного синуса, позволяющие измерить транскоронарные градиенты [3]. Ранее было продемонстрировано, что уровень экспрессии микроРНК в разных типах образцов не сопоставим даже у одного и того же человека [43, 44]; это затрудняет сравнение результатов исследований, проводимых с использованием разных биоматериалов [27].

На уровень экспрессии микроРНК могут влиять и другие факторы [45]. Например, при сахарном диабете нарушается формирование сети коллатеральных коронарных артерий [46] и снижается экспрессия нескольких микроРНК, включая miR-126 [47]. Было показано, что на экспрессию микроРНК влияет лекарственная терапия такими препаратами, как аспирин и статины [6, 48]. В одном из исследований группы пациентов с достаточно и недостаточно развитым ККК различались по доле лиц, принимающих статины [6].

К различным результатам детекции может приводить использование разных протоколов выделения микроРНК [27, 41, 42]. В одном из исследований были использованы разные наборы для выделения в группе пациентов с ХОКА и в контрольной группе [5]. Поскольку микроРНК становятся потенциальными циркулирующими биомаркерами для диагностики или прогнозирования широкого спектра заболеваний, количественная оценка микроРНК требует тщательного преаналитического анализа, а контроль качества образцов становится решающим [43].

При использовании методов количественного определения микроРНК требуется нормализация для учета и корректировки различий между образцами, в то же время различные методы нормализации могут привести к противоречивым результатам [27, 49].

Для нормализации можно использовать повсеместно экспрессируемую эндогенную микроРНК, например, малую ядерную РНК (мяРНК, snRNA) U6 [50, 51], а также экзогенные микроРНК "spike-in" (такие как, *Caenorhabditis elegans* — cel-miR-39, cel-miR-54, cel-miR-238). В большинстве исследований по ККК используются разные РНК: мяРНК U6 [7, 23, 31, 37, 39], малая ядерная РНК (мяРНК, snoRNA) SNORD61 [3], miR-39 *Caenorhabditis elegans* (cel-miR-39) [14], miR-238 *Caenorhabditis elegans* (cel-miR-238-3p) [31], miR-16 [36, 40], miR-223 [5]. В работе Hakimzadeh N, et al. (2017) нормализацию проводили с использованием стабильно экспрессируемых эндогенных контролей для каждого фенотипа моноцитов/макрофагов, и в связи с этим отсутствовал один общий эндогенный контроль, подходящий для всех фенотипов клеток [6].

При статистическом анализе в области количественной генетики необходимо введение поправки на множественные сравнения [52]. Отсутствие поправки приводит к завышению уровня значимости и выявлению большого числа ложных ассоциаций. Из 13 рассматриваемых работ поправка на множественные сравнения была упомянута всего в трех [7, 31, 40]. Таким образом, обсуждаемые ранее различия в найденных ассоциациях, описанных в различных работах, могут объясняться тем, что большинство этих ассоциаций — ложные обнаружения по причине неудовлетворительного статистического анализа.

Хотя исследования продемонстрировали наличие ассоциации уровня экспрессии микроРНК с ККК у пациентов с ХОКА, стандартизированных данных для принятия решения об использовании микроРНК в клинической практике все еще недостаточно. Основные причины: использование небольших выборок, отсутствие стандартизации в выборе контрольной группы, источника циркулирующих микроРНК, протокола выделения и метода нормализации при оценке уровня экспрессии микроРНК, а также отсутствие поправки на множественные сравнения.

## Заключение

Возможность определения степени выраженности ККК у пациентов без проведения инвазивной катетеризации имеет потенциальное клиническое значение. Однако, несмотря на ряд исследований, посвященных поиску ассоциаций экспрессии микроРНК с развитием ККК у пациентов с ХОКА, необходимо дополнительное изучение прогностической силы микроРНК, ассоциированных с развитием ККК. Большинство изученных микроРНК были включены лишь в одно исследование, поэтому требуются более крупные многоцентровые исследования, проведенные на различных когортах пациентов с применением стандартизированных процедур обработки образцов, выделения и анали-

за микроРНК. Эти данные позволят принять решение о возможности применения микроРНК в качестве биомаркеров ИБС и развития ККК.

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

## Литература/References

- Antonio M, Misganaw TA, Ali M. Global Burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update from the GBD 2019 study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:2982-3021. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.010.
- Boytsov SA, Pogosova NV, Ansheles AA, et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(5):5452. (In Russ.) Бойцов С.А., Погосова Н.В., Аншелес А.А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(5):5452. doi:10.15829/1560-4071-2023-5452.
- Vural MG, Temel HY, Turunc E, et al. Transcoronary Gradients of Mechanosensitive MicroRNAs as Predictors of Collateral Development in Chronic Total Occlusion. *Medicina.* 2024;60. doi:10.3390/medicina60040590.
- Zimarin M, D'Andreamatteo M, Waksman R, et al. The dynamics of the coronary collateral circulation. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11:191-7. doi:10.1038/nrcardio.2013.207.
- Hakimzadeh N, Nossent AY, van der Laan AM, et al. Circulating MicroRNAs Characterizing Patients with Insufficient Coronary Collateral Artery Function. *PLoS One.* 2015;10:e0137035. doi:10.1371/journal.pone.0137035.
- Hakimzadeh N, Elias J, Wijntjens GWM, et al. Monocytic microRNA profile associated with coronary collateral artery function in chronic total occlusion patients. *Sci Rep.* 2017;7:1532. doi:10.1038/s41598-017-01695-3.
- Gao W, Zhang J, Wu R, et al. Integrated Analysis of Angiogenesis Related lncRNA-miRNA-mRNA in Patients With Coronary Chronic Total Occlusion Disease. *Front Genet.* 2022;13. doi:10.3389/fgene.2022.855549.
- Brilakis ES, Mashayekhi K, Tsuchikane E, et al. Guiding Principles for Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation.* 2019;140:420-33. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039797.
- Råmunddal T, Hoebbers LP, Henriques JPS, et al. Chronic total occlusions in Sweden--a report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *PLoS One.* 2014;9:e103850. doi:10.1371/journal.pone.0103850.
- Fefer P, Knudtson ML, Cheema AN, et al. Current perspectives on coronary chronic total occlusions: the Canadian Multicenter Chronic Total Occlusions Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:991-7. doi:10.1016/j.jacc.2011.12.007.
- Christofferson RD, Lehmann KG, Martin GV, et al. Effect of chronic total coronary occlusion on treatment strategy. *Am J Cardiol.* 2005;95:1088-91. doi:10.1016/j.amjcard.2004.12.065.
- Vasiliev DK, Rudenko BA, Shanoyan AS, et al. Predictors of unsuccessful endovascular recanalization of coronary chronic total occlusion. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(3):2725. (In Russ.) Васильев Д.К., Руденко Б.А., Шаноян А.С. и др. Предикторы безуспешной эндоваскулярной реканализации хронических окклюзий коронарного русла. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(3):2725. doi:10.15829/1728-8800-2021-2725.
- Liao R, Li Z, Wang Q, et al. Revascularization of chronic total occlusion coronary artery and cardiac regeneration. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:940808. doi:10.3389/fcvm.2022.940808.
- Fei Y, Hou J, Xuan W, et al. The relationship of plasma miR-503 and coronary collateral circulation in patients with coronary artery disease. *Life Sci.* 2018;207:145-51. doi:10.1016/j.lfs.2018.06.001.
- Seiler C, Stoller M, Pitt B, et al. The human coronary collateral circulation: development and clinical importance. *Eur Heart J.* 2013;34:2674-82. doi:10.1093/eurheartj/ehh195.
- Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, et al. Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. *J Am Coll Cardiol.* 1985;5:587-92. doi:10.1016/s0735-1097(85)80380-6.
- Werner GS, Ferrari M, Heinke S, et al. Angiographic assessment of collateral connections in comparison with invasively determined collateral function in chronic coronary occlusions. *Circulation.* 2003;107:1972-7. doi:10.1161/01.CIR.0000061953.72662.3A.
- Hakimzadeh N, Piek JJ. MicroRNAs to take the place of collateral flow index measurements and Rentrop scoring?-Reply to Papageorgiou et al. *Ann Transl Med.* 2016;4:297. doi:10.21037/atm.2016.07.26.
- Pijls NH, van Son JA, Kirkeeide RL, et al. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation.* 1993;87:1354-67. doi:10.1161/01.CIR.87.4.1354.
- Seiler C, Fleisch M, Garachemani A, et al. Coronary collateral quantitation in patients with coronary artery disease using intravascular flow velocity or pressure measurements. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:1272-9. doi:10.1016/s0735-1097(98)00384-2.
- Badoyan AG, Gorgulko AP, Khelimsky DA, et al. Role of collateral circulation in maintaining and restoring the left ventricular function and modern methods for its assessment. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(8):5164. (In Russ.) Бадоян А.Г., Горгулько А.П., Хелимский Д.А. и др. Роль коллатерального кровообращения в поддержании и восстановлении функции миокарда левого желудочка и современные методы его оценки. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(8):5164. doi:10.15829/1560-4071-2022-5164.
- Elsman P, van 't Hof AWJ, de Boer MJ, et al. Role of collateral circulation in the acute phase of ST-segment-elevation myocardial infarction treated with primary coronary intervention. *Eur Heart J.* 2004;25:854-8. doi:10.1016/j.ehj.2004.03.005.
- Wang J, Yan Y, Song D, et al. Reduced plasma miR-146a is a predictor of poor coronary collateral circulation in patients with coronary artery disease. *Biomed Res Int.* 2016;2016:4285942. doi:10.1155/2016/4285942.
- Searles CD. MicroRNAs and Cardiovascular Disease Risk. *Curr Cardiol Rep.* 2024;26:51-60. doi:10.1007/s11886-023-02014-1.
- Fazmin IT, Achercouk Z, Edling CE, et al. Circulating microRNA as a Biomarker for Coronary Artery Disease. *Biomolecules.* 2020;10:1354. doi:10.3390/biom10101354.
- Zhelankin AV, Stonogina DA, Vasiliev SV, et al. Circulating Extracellular miRNA Analysis in Patients with Stable CAD and Acute Coronary Syndromes. *Biomolecules.* 2021;11:962. doi:10.3390/biom11070962.
- Khan J, Lieberman JA, Lockwood CM. Variability in, variability out: best practice recommendations to standardize pre-analytical variables in the detection of circulating and tissue micro-

- RNAs. *Clin Chem Lab Med.* 2017;55:608-21. doi:10.1515/cclm-2016-0471.
28. Hans FP, Moser M, Bode C, et al. MicroRNA regulation of angiogenesis and arteriogenesis. *Trends Cardiovasc Med.* 2010;20:253-62. doi:10.1016/j.tcm.2011.12.001.
  29. Raitoharju E, Lyytikäinen L-P, Levula M, et al. miR-21, miR-210, miR-34a, and miR-146a/b are up-regulated in human atherosclerotic plaques in the Tampere Vascular Study. *Atherosclerosis.* 2011;219:211-7. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.07.020.
  30. Bergami M, Fabin N, Cenko E, et al. MicroRNAs as Potential Biomarkers in Coronary Artery Disease. *Curr Top Med Chem.* 2023;23:454-69. doi:10.2174/1568026623666221221124530.
  31. Zhu L-P, Zhou J-P, Zhang J-X, et al. MiR-15b-5p Regulates Collateral Artery Formation by Targeting AKT3 (Protein Kinase B-3). *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37:957-68. doi:10.1161/ATVBAHA.116.308905.
  32. Subramanian A, Tamayo P, Mootha VK, et al. Gene set enrichment analysis: a knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102:15545-50. doi:10.1073/pnas.0506580102.
  33. Gene Ontology Consortium, Aleksander SA, Balhoff J, et al. The Gene Ontology knowledgebase in 2023. *Genetics.* 2023;224:iyad031. doi:10.1093/genetics/iyad031.
  34. Kanehisa M, Furumichi M, Sato Y, et al. KEGG for taxonomy-based analysis of pathways and genomes. *Nucleic Acids Res.* 2023;51:D587-92. doi:10.1093/nar/gkac963.
  35. Nie X, Su L, Zhou Y, et al. Association between plasma levels of microRNA-126 and coronary collaterals in patients with coronary artery disease. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2014;42:561-5. doi:10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2014.07.008.
  36. Gacoń J, Kablak-Ziembicka A, Stępień E, et al. Decision-making microRNAs (miR-124, -133a/b, -34a and -134) in patients with occluded target vessel in acute coronary syndrome. *Kardiol Pol.* 2015;74:280-8. doi:10.5603/KP.a2015.0174.
  37. Hou S, Fang M, Zhu Q, et al. MicroRNA-939 governs vascular integrity and angiogenesis through targeting  $\gamma$ -catenin in endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017;484:27-33. doi:10.1016/j.bbrc.2017.01.085.
  38. Wang J, Yan Y, Song D, et al. The association of plasma miR-155 and VCAM-1 levels with coronary collateral circulation. *Biomark Med.* 2017;11:125-31. doi:10.2217/bmm-2016-0282.
  39. Gao W, Li C, Yuan J, et al. Circ-MBOAT2 regulates angiogenesis via the miR-495/NOTCH1 axis and associates with myocardial perfusion in patients with coronary chronic total occlusion. *Int J Mol Sci.* 2024;25:793. doi:10.3390/ijms25020793.
  40. Kiseleva AV, Vasilyev DK, Soplenskova AG, et al. Association of plasma microRNA levels with different collateral circulation degree in chronic total occlusion patients with coronary artery disease: a pilot study. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(7):4086. (In Russ.) Киселева А. В., Васильев Д. К., Сопленкова А. Г. и др. Ассоциация уровней циркулирующих микроРНК плазмы с различной выраженностью коллатерального кровообращения при хронической окклюзии коронарной артерии у пациентов с ишемической болезнью сердца: пилотное исследование. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2024;23(7):4086. doi:10.15829/1728-8800-2024-4086.
  41. Wong RKY, MacMahon M, Woodside JV, et al. A comparison of RNA extraction and sequencing protocols for detection of small RNAs in plasma. *BMC Genomics.* 2019;20:446. doi:10.1186/s12864-019-5826-7.
  42. Brunet-Vega A, Pericay C, Quilez ME, et al. Variability in microRNA recovery from plasma: Comparison of five commercial kits. *Anal Biochem.* 2015;488:28-35. doi:10.1016/j.ab.2015.07.018.
  43. Chan S-F, Cheng H, Goh KK-R, et al. Preanalytic Methodological Considerations and Sample Quality Control of Circulating miRNAs. *J Mol Diagn.* 2023;25:438-53. doi:10.1016/j.jmoldx.2023.03.005.
  44. Zhelankin AV, Iulmetova LN, Sharova EI. The Impact of the Anticoagulant Type in Blood Collection Tubes on Circulating Extracellular Plasma MicroRNA Profiles Revealed by Small RNA Sequencing. *Int J Mol Sci.* 2022;23:10340. doi:10.3390/ijms231810340.
  45. Papageorgiou N, Zacharia E, Tousoulis D. Association between microRNAs and coronary collateral circulation: is there a new role for the small non-coding RNAs? *Ann Transl Med.* 2016;4:223. doi:10.21037/atm.2016.05.51.
  46. İleri M, Güray Ü, Yetkin E, et al. A new risk scoring model for prediction of poor coronary collateral circulation in acute non-ST-elevation myocardial infarction. *Cardiol J.* 2016;23:107-13. doi:10.5603/CJ.a2015.0064.
  47. Jansen F, Yang X, Hoelscher M, et al. Endothelial Microparticle-Mediated Transfer of MicroRNA-126 Promotes Vascular Endothelial Cell Repair via SPRED1 and Is Abrogated in Glucose-Damaged Endothelial Microparticles. *Circulation.* 2013;128:2026-38. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001720.
  48. de Boer HC, van Solingen C, Prins J, et al. Aspirin treatment hampers the use of plasma microRNA-126 as a biomarker for the progression of vascular disease. *Eur Heart J.* 2013;34:3451-7. doi:10.1093/eurheartj/ehs007.
  49. Xiang M, Zeng Y, Yang R, et al. U6 is not a suitable endogenous control for the quantification of circulating microRNAs. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014;454:210-14. doi:10.1016/j.bbrc.2014.10.064.
  50. Chen X, Ba Y, Ma L, et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res.* 2008;18:997-1006. doi:10.1038/cr.2008.282.
  51. Tomasetti M, Staffolani S, Nocchi L, et al. Clinical significance of circulating miR-126 quantification in malignant mesothelioma patients. *Clin Biochem.* 2012;45:575-81. doi:10.1016/j.clinbiochem.2012.02.009.
  52. Goeman JJ, Solari A. Multiple hypothesis testing in genomics. *Stat Med.* 2014;33:1946-78. doi:10.1002/sim.6082.

## Путь эффективной профилактики сердечно-сосудистых осложнений: обзор

Хидирова Л. Д.<sup>1,2</sup>, Закорюкина С. Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО "Новосибирский государственный медицинский университет" Минздрава России. Новосибирск; <sup>2</sup>ГБУЗ Новосибирской области "Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер". Новосибирск, Россия

Представлен описательный обзор современной российской и зарубежной литературы, посвященной концепции "полипилл" (комбинации нескольких лекарств в одной таблетке) в клинической практике терапевта и кардиолога.

**Методология.** При поиске информации использованы материалы следующих баз данных: PubMed, Scopus, Web of Science и Cochrane Library, а также в российских базах, включая eLIBRARY и КиберЛенинка. В ходе поиска использовались ключевые слова и сочетания, такие как "полипилл", "комбинированная терапия", "сердечно-сосудистые заболевания", "приверженность лечению", "поликомпонентные препараты" и их аналоги на английском и русском языках. Особое внимание уделялось работам, опубликованным за последние 15 лет, с акцентом на исследования, проведенные в течение последних 5 лет, чтобы отразить текущие тенденции и инновации в области применения "полипиллов".

**Результаты.** Клинические подтверждения преимуществ фиксированных комбинаций позволяют реализовать стратегию полипилл в условиях реальной клинической практики и добиваться максимального снижения риска сердечно-сосудистых осложнений.

**Заключение.** Новые комбинации лекарственных средств уже разработаны и доступны для использования, их необходимо внедрять,

чтобы терапия была наиболее адаптированной для многих пациентов и эффективной для достижения разных лечебных задач в клинической практике терапевтов и кардиологов.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, дислипидемия, полипилл, приверженность, фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов.

**Отношения и деятельность.** При поддержке фармацевтической компании KRKA.

Поступила 27/08-2024

Рецензия получена 08/09-2024

Принята к публикации 17/09-2024



**Для цитирования:** Хидирова Л. Д., Закорюкина С. Г. Путь эффективной профилактики сердечно-сосудистых осложнений: обзор. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(10):4167. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4167. EDN YWNXZD

### The way to effective prevention of cardiovascular complications: review

Khidirova L. D.<sup>1,2</sup>, Zakoryukina S. G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Novosibirsk State Medical University. Novosibirsk; <sup>2</sup>Novosibirsk Regional Clinical Cardiology Dispensary. Novosibirsk, Russia

A descriptive review of modern Russian and foreign literature devoted to the polypill concept in internal medicine and cardiology practice is presented.

**Methodology.** The following databases were used in the search for information: PubMed, Scopus, Web of Science and Cochrane Library, as well as Russian databases, including eLIBRARY and CyberLeninka. The search used keywords and phrases such as "polypill", "combination therapy", "cardiovascular diseases", "adherence", "polycomponent drugs" and their analogues in English and Russian. Particular attention was paid to studies published over the past 15 years, with an emphasis on studies conducted over the past 5 years to reflect current trends and innovations in the use of polypills.

**Results.** Clinical evidence of the benefits of fixed-dose combinations allows the implementation of the polypill strategy in practice and to achieve maximum reduction of cardiovascular risk.

**Conclusion.** Novel drug combinations have already been developed and are available for use. They need to be introduced so that the therapy is most adapted for many patients and effective in achieving different therapeutic goals in internal medicine and cardiology practice.

**Keywords:** hypertension, dyslipidemia, polypill, adherence, fixed-dose combinations of antihypertensive drugs.

**Relationships and Activities.** The study was supported by the pharmaceutical company KRKA.

Khidirova L. D.\* ORCID: 0000-0002-1250-8798, Zakoryukina S. G. ORCID: 0009-0008-7408-838X.

\*Corresponding author: h\_ludmila73@mail.ru

Received: 27/08-2024

Revision Received: 08/09-2024

Accepted: 17/09-2024

**For citation:** Khidirova L. D., Zakoryukina S. G. The way to effective prevention of cardiovascular complications: review. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(10):4167. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4167. EDN YWNXZD

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: h\_ludmila73@mail.ru

[Хидирова Л. Д.\* — д.м.н., профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, ведущий кардиолог, ORCID: 0000-0002-1250-8798, Закорюкина С. Г. — врач-ординатор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии, ORCID: 0009-0008-7408-838X].

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АпоВ — аполипопротеин В, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДЛП — дислипидемия, ИМ — инфаркт миокарда, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОКС — острый коронарный синдром, полипилл (или полипилюля) — комбинация нескольких лекарств в одной таблетке, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый(-ые) риск(-и), ССС — сердечно-сосудистые события, ФР — фактор риска, ХС — холестерин, SPACE — Проект "Одна таблетка против ССС", UMPIRE — Use of a Multidrug Pill in Reducing Cardiovascular Events, IMPACT — Improving Adherence using Combination Therapy, Kanyini-GAP — Kanyini Guidelines Adherence with the Polypill.

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- Полипилл (или полипилюля) — это комбинация нескольких лекарств в одной таблетке.
- Исследование HOPE-3 (Heart Outcomes Prevention Evaluation-3) продемонстрировало, что применение комбинированной терапии у пациентов с умеренным уровнем риска снижает частоту крупных сердечно-сосудистых событий.
- Исследование SECURE (Secondary Prevention of Cardiovascular Disease in the Elderly) показало, что использование полипилюля в постинфарктной терапии снижает смертность и риск повторных сердечно-сосудистых событий.

#### Что добавляют результаты исследования?

- Наши результаты подтверждают данные, касающиеся фиксированной комбинированной терапии артериальной гипертензии с использованием концепции "полипилл" для достижения необходимых клинических результатов и снижения риска сердечно-сосудистых событий, который представлен объединенным анализом клинических исследований проекта SPACE.
- Внедрение полипиллов в клиническую практику для профилактики повторных событий поддерживают и дополняют результаты исследований TIPS-3 (The International Polycap Study 3), UMPIRE (Use of a Multidrug Pill in Reducing Cardiovascular Events), IMPACT (Improving Adherence using Combination Therapy) и Kanyini-GAP (Kanyini Guidelines Adherence with the Polypill); также доказана эффективность и безопасность полипилл в различных популяциях.
- Полипилл статистически значимо повышают приверженность терапии согласно результатам рандомизированных клинических исследований FOCUS (Fixed-Dose Combination Drug for Secondary Cardiovascular Prevention) и IMPACT (Improving Adherence using Combination Therapy).

### Key messages

#### What is already known about the subject?

- A polypill is a combination of several drugs in one pill.
- The Heart Outcomes Prevention Evaluation-3 (HOPE-3) study demonstrated that the use of combination therapy in patients with a moderate risk level reduces the incidence of major cardiovascular events.
- The Secondary Prevention of Cardiovascular Disease in the Elderly (SECURE) study showed that the use of a polypill in post-infarction therapy reduces mortality and the risk of recurrent cardiovascular events.

#### What might this study add?

- Our results confirm the data on fixed-dose combination therapy for hypertension using the polypill concept to achieve the necessary clinical outcomes and reduce the risk of cardiovascular events, which is presented in the SPACE project.
- The introduction of polypills into clinical practice for the prevention of recurrent events is supported and complemented by the results of the following studies: The International Polycap Study 3 (TIPS-3), Use of a Multidrug Pill in Reducing Cardiovascular Events (UMPIRE), Improving Adherence using Combination Therapy (IMPACT) and Kanyini Guidelines Adherence with the Polypill (Kanyini-GAP) studies. The efficacy and safety of polypills in various populations has also been proven.
- Polypills significantly increase medication adherence according to the following randomized clinical trials: Fixed-Dose Combination Drug for Secondary Cardiovascular Prevention (FOCUS) and Improving Adherence using Combination Therapy (IMPACT).

## Введение

В РФ, согласно данным крупного эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации), распространенность артериальной гипертензии (АГ) в популяции в возрасте 25–64 лет составляет 45,4% [1]. При этом >51% пациентов, находящихся на терапии, не достигают целевых уровней артериального давления (АД).

У более чем половины пациентов наблюдается повышение уровня общего холестерина (ХС), и только половина из них получает эффективное лечение. Результаты исследования ЭССЕ-РФ также показали, что 23% лиц из популяции имели значительное повышение уровня общего ХС (>6,2 ммоль/л), а выраженное повышение уровня ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) (>4,2 ммоль/л) встречалось у 20,6% [1, 2].

АГ является наиболее распространённым сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ) в мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), АГ страдают 1,28 млрд человек во всем мире; при этом более половины из них не получают лечения [3]. За последние 30 лет отмечен рост числа больных АГ, и в 2020г глобальный стандартизированный по возрасту показатель распространённости АГ составил 34% среди мужчин и 32% среди женщин. Аналогичная распространённость АГ наблюдается в европейских странах, с более низкими значениями в Западной Европе и более высокими в Восточной Европе [4].

Дислипидемия (ДЛП) является причиной более половины всех случаев ишемической болезни сердца (ИБС) во всем мире [5]. По оценкам ВОЗ, распространённость повышенного уровня общего ХС ( $\geq 5,0$  ммоль/л) среди взрослых составляет 39% [6]. Актуальные клинические рекомендации по нарушению обмена липидов продемонстрировали данные с применением менделевской рандомизации, где представлена ключевая роль ЛНП и других липопротеинов, содержащих апоВ (аполипопротеин В) и богатых ХС, в формировании атеросклеротических бляшек и развитии последующих сердечно-сосудистых осложнений [7].

Совокупное влияние ДЛП и АГ играет ключевую роль в развитии и прогрессировании ССЗ [8], поэтому контроль этих факторов риска (ФР) должен быть приоритетной стратегией как в рамках первичной, так и вторичной профилактики. Снижение уровня систолического АД (САД) на 10 мм рт.ст. вместе со снижением уровня общего ХС в плазме крови на 1 ммоль/л может способствовать 45% снижению общего сердечно-сосудистого риска (ССР) во взрослой популяции [9]. В настоящее время для обозначения сочетания АГ и ДЛП внедрен термин липитензия (от англ. lipitension), т.е. dyslipidemia + hypertension), подчеркивающий высокую частоту такой комбинации, определенное единство патофизиологических механизмов и неблагоприятное прогностическое значение [10].

Специализированные методы лечения, включающие в себя передовые технологии, инновационные хирургические методики, современные медикаментозные средства, а также комплексный мультидисциплинарный подход к ведению пациентов обеспечивают качественную диагностику и лечение заболевания [11]. Врачи, опираясь на актуальные данные клинических исследований, основывают свою практику на принципах доказательной медицины и определяют необходимость применения фиксированных комбинаций лекарств с учетом возможной полипрагмазии, особенно у пациентов с коморбидными заболеваниями. В реальной клинической практике терапевтов и кардиологов наблюдается низкая приверженность пациентов

к соблюдению рекомендованного лечения антигипертензивными и гиполипидемическими препаратами. Эта проблема имеет серьезные последствия для эффективности терапии и результатов лечения, т.к. недостаточное соблюдение режима приема лекарств приводит к недостаточному контролю АД и уровня ХС в крови, что в свою очередь увеличивает риск развития ССЗ и их осложнений [12]. Существует обратная корреляция между уровнем приверженности пациентов к лечению и количеством назначаемых лекарственных препаратов. Чем больше таблеток необходимо принимать, тем ниже степень соблюдения режима лечения [13]. Часто это связано с физиологическими и психологическими факторами, такими как сложность режима приема лекарств, побочные эффекты, финансовые затраты и неудобство при приеме.

В 2003г была представлена концепция "полипилл", которая предполагает комбинирование нескольких сердечно-сосудистых препаратов в одной таблетке с целью повышения приверженности к лечению и улучшения контроля нескольких ФР одновременно и снижения риска развития сердечно-сосудистых событий (ССС) до 80% [14]. Эта концепция основана на идее использования комбинированного подхода для достижения фармакологической эффективности, аналогичной суммарной эффективности отдельных компонентов. Терапия с использованием полипилл направлена на снижение САД и диастолического АД (ДАД), а также уровня ХС ЛНП [15].

Результаты многочисленных клинических исследований по всему миру подтверждают высокую приверженность пациентов к полипрепаратам, что способствует значительному снижению относительного риска преждевременной смерти, инфаркта миокарда (ИМ), инсульта и хронической сердечной недостаточности. Кроме того, использование полипрепаратов позволяет упростить режим лечения, что существенно повышает соблюдение пациентами рекомендаций врачей и, следовательно, улучшает результаты лечения [16]. В связи с этим целью обзора явилось исследование применения полипилл для профилактики осложнений, связанных с ССЗ. В частности, обзор фокусируется на том, как полипилл, представляющий собой комбинацию нескольких лекарственных препаратов в одной таблетке, может помочь снизить риск ИМ, инсульта и других ССЗ у пациентов с высоким риском. Обзор также рассматривает эффективность и безопасность "полипилла", влияние на соблюдение режима лечения для повышения приверженности и качества жизни пациентов.

## Методология исследования

В рамках исследования эффективности и применения полипиллов был осуществлен много-

этапный подход к сбору и анализу данных, включающий как отечественные, так и зарубежные источники. Поиск информации проводился в международных базах данных, таких как PubMed, Scopus, Web of Science и Cochrane Library, а также в российских базах, включая eLIBRARY и КиберЛенинка, для учета всех актуальных и значимых публикаций. В ходе поиска использовались ключевые слова и сочетания, такие как "полипилл", "комбинированная терапия", "сердечно-сосудистые заболевания", "приверженность лечению", "поликомпонентный препарат" и их аналоги на английском и русском языках.

Особое внимание уделялось работам, опубликованным за последние 15 лет, с акцентом на исследования, проведенные в течение последних 5 лет, чтобы отразить текущие тенденции и инновации в области применения полипиллов. Были включены как рандомизированные контролируемые исследования, так и метаанализы, обзоры, клинические рекомендации, а также данные реальной клинической практики, что позволило учесть как высококачественные научные данные, так и практический опыт использования полипиллов. Дополнительно проведен анализ отечественных и зарубежных нормативных документов и рекомендаций, чтобы оценить различия в подходах к применению полипиллов и определить барьеры и возможности для их интеграции в клиническую практику.

#### **Взаимодействие лекарственных средств в полипилл**

Применение концепции полипилл имеет значительное влияние на лекарственное взаимодействие, поскольку в одной таблетке объединяются несколько активных компонентов. Этот подход направлен на упрощение схемы лечения пациентов, что способствует повышению соблюдения рекомендаций и улучшению контроля над ФР ССЗ [17].

#### **Основные аспекты взаимодействия лекарственных веществ в полипилл:**

1. Упрощение режима лечения: пациентам необходимо принимать меньше таблеток в день, что снижает риск ошибок в приеме и повышает приверженность к лечению. Это особенно важно для тех, у кого имеются проблемы с запоминанием или выполнением регулярного приема препаратов.

2. Уменьшение негативных взаимодействий: использование фиксированных комбинаций в одной таблетке помогает снизить возможность нежелательных взаимодействий между лекарственными средствами. Компоненты полипилла тщательно подбираются для минимизации таких рисков.

3. Синергетические эффекты: комбинация различных препаратов в одной таблетке может обеспечить синергетическое воздействие, усиливая их терапевтические эффекты. Например, сочетание антигипертензивных и гиполипидемических

средств может снизить АД и уровень ХС эффективнее, чем отдельное применение каждого из них.

4. Экономические выгоды: сокращение числа препаратов в режиме лечения снижает расходы на лекарства как для пациентов, так и для систем здравоохранения.

Однако необходимо учитывать, что полипилл требует тщательной разработки и контроля качества, чтобы обеспечить стабильность и однородность каждой таблетки. Важно также учитывать индивидуальные особенности пациентов и их реакцию на сочетание препаратов, чтобы минимизировать риски нежелательных эффектов и максимизировать пользу от лечения. В связи с этим, необходимо отметить ограничения этой технологии.

#### **Ограничения и вызовы:**

1. Индивидуализация лечения. Полипилл имеет фиксированные дозировки, что может не подходить всем пациентам, особенно тем, кто нуждается в индивидуальном подборе доз.

2. Побочные эффекты. При возникновении побочных эффектов трудно определить, какой именно компонент полипилла их вызвал, что может осложнить корректировку терапии.

3. Регуляторные и производственные вопросы. Разработка и регистрация комбинированных препаратов требуют дополнительных клинических исследований и усилий по обеспечению безопасности.

Несмотря на явные преимущества в плане повышения приверженности и удобства для пациентов, использование полипилла требует тщательного рассмотрения и подбора дозировок, чтобы обеспечить максимальную безопасность и эффективность.

За последние два десятилетия ряд исследователей продемонстрировали комбинацию различных лекарственных препаратов в рамках концепции полипилл, демонстрируя их способность значительно влиять на лекарственное взаимодействие [18]. В ходе исследований были предложены различные комбинации препаратов с целью улучшения контроля ФР ССЗ. Таким образом, использование фиксированных комбинаций лекарственных средств в виде полипиллов, является важным шагом в современной клинической практике, способствующим улучшению качества жизни пациентов и снижению бремени ССЗ на общественное здравоохранение.

Рассмотрим доступные к назначению варианты одноцелевых политаблеток для лечения АГ на примере препаратов компании КРКА (таблица 1). Одноцелевые полипиллы, могут быть представлены блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибиторы ангиотензинпревращающий фермент (ИАПФ)/БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина), блокаторами кальциевых каналов (дигидропиридиновые) и диуретиками (тиазидные/

Таблица 1

## Некоторые одноцелевые полипиллы для лечения артериальной гипертензии на примере препаратов компании КРКА

Торговое наименование	Международное непатентованное название фармацевтической субстанции
Телинстар	Индапамид 1,5 мг/телмисартан 40 мг
	Индапамид 1,5 мг/телмисартан 80 мг
Ко-Перинева®	Индапамид 0,625 мг/периндоприл 2 мг
	Индапамид 1,25 мг/периндоприл 4 мг
	Индапамид 2,5 мг/периндоприл 8 мг
Дальнева®	Амлодипин 5 мг/периндоприл 4 мг
	Амлодипин 10 мг/периндоприл 4 мг
	Амлодипин 5 мг/периндоприл 8 мг
	Амлодипин 10 мг/периндоприл 8 мг
Ко-Дальнева®	Амлодипин 5 мг/индапамид 0,625 мг/периндоприл 2 мг
	Амлодипин 5 мг/индапамид 1,25 мг/периндоприл 4 мг
	Амлодипин 5 мг/индапамид 2,5 мг/периндоприл 8 мг
	Амлодипин 10 мг/индапамид 2,5 мг/периндоприл 8 мг

тиазидоподобные), которые доказали прогноз-модифицирующий эффект.

**Вторичная профилактика ССР на фоне приема полипилл**

В ряде различных клинических исследований была доказана эффективность многокомпонентной терапии, связанной с коррекцией ФР ССС [19–22].

*Группы пациентов, для которых обоснованно назначение полипилл в качестве вторичной профилактики ССЗ:*

- ИБС (стабильная стенокардия напряжения, все варианты острого коронарного синдрома (ОКС), включая ИМ) без сочетания и в сочетании с АГ;
- АГ с кардиоваскулярным риском, особенно при сочетании с вышеперечисленными формами ИБС;
- сахарный диабет (СД), преимущественно 2 типа, в т.ч. в сочетании с ИБС;
- "малоприверженные" пациенты;
- пациенты, не достигшие целевых показателей АД и атерогенных липидов на фоне регулярной и обоснованной терапии.

Исследование SECURE (Secondary Prevention of Cardiovascular Disease in the Elderly), проведенное среди пациентов, перенесших ИМ и получавших полипиллы, выявило значительное снижение серьезных ССС на 30% [23]. Конради А. О. и Алиева А. С. опубликовали данные параллельного контроля двух ФР, который показал глобальное снижение ССР, повышение приверженности к лечению и снижение частоты побочных эффектов [24]. В недавнем метаанализе продемонстрировано влияние терапии полипиллами на АД, а также на риск смерти от всех причин, основные неблагоприятные ССС (MACE — Major adverse cardiovascular events, серьезные неблагоприятные ССС) и приверженность к лечению у 20 463 участников с высоким ССР или подтвержденным диагнозом ССЗ [25]. Со-

гласно результатам исследования установлено, что использование многоцелевой политаблетки эффективно снижает уровни САД и ДАД, а также общего ХС. Кроме того, оно способствует улучшению соблюдения режима лечения у пациентов с высоким ССР или подтвержденным диагнозом ССЗ.

Путь эффективной профилактики сердечно-сосудистых осложнений был представлен и в международном исследовании Polycap 3 (TIPS-3 — The International Polycap Study 3) [26]. Его целью было определение влияния на риск смерти полипилл, состоящего из ателолола, рамиприла, гидрохлоротиазиды и статина, у лиц без наличия ССЗ в анамнезе. Первичной конечной точкой исследования для сравнения полипилл и плацебо являлась совокупность ССС, которая включала смерть от ССЗ, нефатальный инсульт, нефатальный ИМ, а также сердечную недостаточность. Было доказано, что на фоне приема полипилл достоверно снижается риск сердечно-сосудистых осложнений вплоть до 35%.

Перекрестное исследование FOCUS (Fixed-Dose Combination Drug for Secondary Cardiovascular Prevention) было проведено с целью выяснения факторов, влияющих на приверженность к лечению сердечно-сосудистыми препаратами для вторичной профилактики после острого ИМ [27]. В первой фазе исследования пациенты были случайным образом распределены в контролируемое исследование. Во второй фазе исследования был оценен эффект полипилл, включающей аспирин в дозе 100 мг, симвастатин в дозе 40 мг и рамиприл в дозе 2,5, 5 или 10 мг, по сравнению с отдельным назначением этих препаратов, на приверженность к лечению, АД и уровни ХС ЛНП, а также на безопасность и переносимость в течение 9 мес. наблюдения. Первичной конечной точкой исследования являлась приверженность к лечению, оцененная на последнем визите с помощью опросника

Мориски-Грина (MAQ) и подсчета количества принятых таблеток. В первой фазе общая приверженность к лечению ССЗ по шкале MAQ составила 45,5%. Во второй фазе группа, получавшая полипиллы, показала значительно лучшую приверженность по сравнению с группой, получавшей отдельные комбинации лекарственных препаратов, соответственно 50,8 vs 41% ( $p=0,019$ ) и 65,7 vs 55,7% ( $p=0,012$ ) спустя 9 мес. наблюдения. Таким образом, исследование подтвердило, что при вторичной профилактике после острого ИМ применение полипилл значительно улучшает приверженность к лечению.

В исследовании HOPE 3 оценивался как отдельный эффект от применения статинов и снижающих АД препаратов, так и их комбинированное воздействие [28]. В результате ученые определили, что применение комбинированной терапии (10 мг розувастатина, 16 мг кандесартана, 12,5 мг гидрохлоротиазида) снижает основные ССЗ на 29% у лиц с промежуточным риском развития ССЗ, со снижением относительного риска (Relative Risk Reduction, RRR) на 40% у лиц с повышенным АД. Основные ССЗ, такие как сердечно-сосудистая

смерть и госпитализация являлись комбинированной конечной точкой исследования. Результаты показали, что за прошедшие 5 лет наблюдения за пациентами было зафиксировано 21 внутрисерепное кровоизлияние. При этом было выявлено, что назначение препаратов полипилл помогает в первичной профилактике ССЗ.

**Проект "Одна таблетка против ССЗ (SPACE)"**

Проект SPACE представляет собой международную исследовательскую инициативу, направленную на изучение и продвижение применения комбинированных лекарственных препаратов (полипилл) для профилактики и лечения ССЗ. Этот проект включает несколько ключевых подпрограмм, каждая из которых фокусируется на различных аспектах и популяциях, чтобы всесторонне оценить эффективность и преимущества полипилл [29].

Основные подпрограммы проекта SPACE (рисунок 1):

*UMPIRE (Use of a Multidrug Pill in Reducing Cardiovascular Events)*

Цель — оценка эффективности полипилл, содержащей аспирин, статинов и два антигипертензив-



амлодипин/периндоприл/розувастатин



индапамид/периндоприл/розувастатин

**НАША ЦЕЛЬ**

МЕНЬШЕ ТАБЛЕТОК

НИЖЕ ДАВЛЕНИЕ

НИЖЕ ХОЛЕСТЕРИН<sup>3</sup>

**Для пациентов с АГ/ гиперхолестеринемией<sup>1</sup>**  
**(в т.ч. со стабильной стенокардией)**



ПОДРОБНЕЕ О ПРЕПАРАТЕ

**Амлодипин/Периндоприл/Розувастатин**

**5 мг/ 4 мг/ 10 мг**  
**5 мг/ 8 мг/ 10 мг**  
**5 мг/ 8 мг/ 20 мг**  
**10 мг/ 8 мг/ 20 мг**

**Для пациентов с АГ и гиперхолестеринемией<sup>2</sup>**



ПОДРОБНЕЕ О ПРЕПАРАТЕ

**Индапамид/Периндоприл/Розувастатин**

**1,25 мг/ 4 мг/ 10 мг**  
**2,5 мг/ 8 мг/ 10 мг**  
**1,25 мг/ 4 мг/ 20 мг**  
**2,5 мг/ 8 мг/ 20 мг**

**1** таблетка в сутки

**2** фактора риска под контролем: АГ и ДЛП

**3** молекулы в составе

Список сокращений: АГ — артериальная гипертензия, ДЛП — дислипидемия

Источники информации: 1. Общая характеристика лекарственного препарата Роксатенз-амло. 2. Общая характеристика лекарственного препарата Роксатенз-инда. 3. Kravos Andrej, Breda, Barbič Žagar. Optimus Study Results: Observation of Treatment Efficacy of a Single-pill Combination of Rosuvastatin, Perindopril and Indapamide in the Simultaneous Treatment of Arterial Hypertension and Hyperlipidemia in Clinical Practice. Medicinski razgledi. 2023.

Таблица 2

Многоцелевые полипиллы для лечения липитензии на примере препаратов компании КРКА

Торговое наименование	Международное непатентованное название фармацевтической субстанции
Роксантенз-амло	Амлодипин 5 мг/периндоприл 4 мг/розувастатин 10 мг
	Амлодипин 5 мг/периндоприл 8 мг/розувастатин 10 мг
	Амлодипин 5 мг/периндоприл 8 мг/розувастатин 20 мг
	Амлодипин 10 мг/периндоприл 8 мг/розувастатин 20 мг
Роксантенз-инда	Индапамид 1,25 мг/периндоприл 4 мг/розувастатин 10 мг
	Индапамид 1,25 мг/периндоприл 4 мг/розувастатин 20 мг
	Индапамид 2,5 мг/периндоприл 8 мг/розувастатин 10 мг
	Индапамид 2,5 мг/периндоприл 8 мг/розувастатин 20 мг

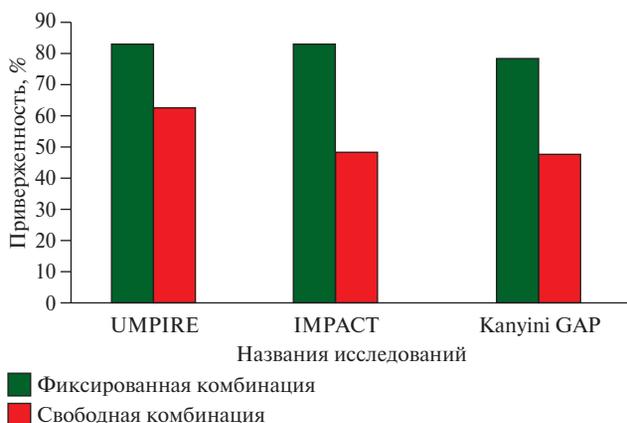


Рис. 1 Сравнительная оценка приверженности полипиллов в сравнении со свободными комбинациями в различных клинических исследованиях.

Примечание: UMPIRE — Use of a Multidrug Pill in Reducing Cardiovascular Events, IMPACT — Improving Adherence using Combination Therapy, Kanyini-GAP — Kanyini Guidelines Adherence with the Polypill.

ных препарата, в повышении приверженности к терапии и снижении АД и уровня атерогенного ХС у пациентов с подтверждёнными ССЗ. Исследование охватывает 2000 участников из Индии, Англии, Ирландии и Нидерландов с периодом наблюдения от 12 до 24 мес. Результаты показали значительное улучшение приверженности к лечению в группе, принимавшей полипилл [30].

*IMPACT (Improving Adherence using Combination Therapy)*

Цель — исследование методов улучшения приверженности к лечению у пациентов с высоким ССР путем применения фиксированных комбинационных препаратов. Подпрограмма направлена на изучение факторов, влияющих на соблюдение режима лечения, и разработку стратегий для увеличения приверженности к терапии [31].

*Kanyini-GAP (Kanyini Guidelines Adherence with the Polypill)*

Цель — изучение приверженности к клиническим рекомендациям и эффективности полипилл среди коренных и сельских австралийских популяций. Этот проект фокусируется на специфических

барьерах и возможностях для улучшения здоровья у уязвимых групп населения, исследуя, как полипилл может помочь в снижении ССР в этих сообществах [32].

Основные задачи и преимущества проекта SPACE:

1. Повышение приверженности к лечению. Одной из главных задач проекта является повышение приверженности пациентов к назначенной терапии. полипилл упрощает режим приема лекарств, что значительно увеличивает вероятность регулярного приема препаратов.

2. Снижение ССР. Исследования показывают, что комбинированные препараты эффективно снижают АД, уровень ХС и общий ССР.

3. Улучшение качества жизни. Упрощенный режим лечения и снижение частоты ССС способствуют улучшению общего качества жизни пациентов.

Проект SPACE, через свои подпрограммы UMPIRE, IMPACT и Kanyini-GAP, предоставляет важные данные и рекомендации для внедрения полипилл в клиническую практику, что может привести к значительному снижению ССЗ и улучшению здоровья населения на глобальном уровне.

Таким образом, использование полипилл, объединяющих несколько лекарственных средств в одной таблетке, существенно упрощает режим приёма, повышая приверженность к терапии, что является критически важным для достижения стабильных терапевтических эффектов и положительного влияния на сердечно-сосудистые исходы.

Текущие клинические рекомендации ориентируют врачей на назначение фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов большинству пациентов с АГ уже на начальном этапе [33]. Необходимо отметить, что в клинические рекомендации по лечению АГ определены позиции одноцелевых фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов со старта терапии, а при наличии ДЛП — назначение многоцелевой политаблетки. Исключение составляют ослабленные пожилые пациенты, а также больные с низким риском и АГ 1 ст. (особенно если САД <150 мм рт.ст.). У таких пациентов возможна монотерапия. Для лече-

ния липитензии доступны к назначению многоцелевые полипилл. В таблице они представлены на примере препаратов компании КРКА (таблица 2).

В России активно проводятся исследования, посвященные эффективности и безопасности использования полипиллов для терапии ССЗ. Основное внимание уделяется вопросам приверженности пациентов к лечению и снижению ССР, особенно у лиц с хроническими заболеваниями [34]. Одно из значимых исследований в этой области проведено под руководством ученых из Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний в Кемерово, таких как Абрамов Н. В., Кашталап В. В., Семенихин В. А., Филимонов С. Н. Они изучают влияние полипиллов на приверженность пациентов лечению и снижение ФР ССЗ [35].

## Заключение

Подход полипилл, предполагающий использование одной таблетки, содержащей комбинацию 3-х различных препаратов, представляет собой перспективную стратегию для предотвращения ССЗ и снижения риска повторных ССС. Этот инновационный метод направлен на улучшение сердечно-сосудистого здоровья и упрощение соблюдения режима приёма лекарственных препаратов, что особенно актуально для пациентов, перенесших ИМ. Суть подхода заключается в том, что комбиниру-

ванная таблетка обеспечивает комплексное воздействие на различные патофизиологические механизмы, лежащие в основе ССЗ. Эффективность и безопасность использования полипилл подтверждаются результатами представленных клинических исследований, демонстрирующих значительное снижение частоты ССС у пациентов, принимающих комбинированную таблетку, по сравнению с теми, кто получает традиционное лечение свободными комбинациями лекарственных препаратов. Более того, упрощение схемы приёма лекарств способствует лучшей приверженности пациентов к назначенной терапии, что критически важно для достижения долгосрочных позитивных исходов. Включение данного подхода в клиническую практику может существенно повысить качество жизни пациентов и снизить экономическую нагрузку на системы здравоохранения за счёт сокращения числа госпитализаций и необходимости проведения дорогостоящих медицинских процедур.

Таким образом, подход полипилл представляет собой значительное достижение в области кардиологии и терапии, способное изменить современный алгоритм лечения ССЗ и предложить пациентам более удобный и эффективный путь к поддержанию здоровья.

**Отношения и деятельность.** При поддержке фармацевтической компании КРКА.

## Литература/References

- Muromtseva GA, Kontsevaya A, Konstantinov V, et al. Prevalence of risk factors for noncommunicable diseases in the Russian population in 2012-2013. The results of the ESSAY-RF study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):4-11. (In Russ.) Муромцева Г. А., Концевая А. В., Константинов В. В., и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(6):4-11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
- Boytsov S, Balanova Yu, 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.
- 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;398:957-80. doi:10.1016/S0140-6736(21)01330-1.
- Huang Y, Wang S, Cai X, et al. Prehypertension and incidence of cardiovascular disease: a meta-analysis. *BMC Medicine*. 2013;11(1):177. doi:10.1186/1741-7015-11-177.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81. doi:10.1093/eurheartj/ehw1062017.
- Roth G, Murray K, Nagavi N, et al. Death Cause Collaborator. Global, regional, and national age-specific mortality rates for 282 causes of death in 195 countries and territories in 1980-2017: Systematic analysis of global disease burden research in 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1736-88. doi:10.1016/s140-6736(18)32203-7.
- Ezhov MV, Kuharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471. (In Russ.) Ежов М. В., Кухарчук В. В., Сергиенко И. В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2023; 28(5):5471. doi:10.15829/1560-4071-2023-5471.
- Gorokhova TV, Perepech NB. Potential of combination therapy in patients with hypertension and dyslipidemia. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5132. (In Russ.) Горохова Т. В., Перепеч Н. Б. Возможности применения комбинированной терапии у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и дислипидемии. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(7):5132. doi:10.15829/1560-4071-2022-5132.
- Drapkina OM, Vavilova TV, Karpov YuA, et al. The resolution of the Expert Council on current issues of the use of acetylsalicylic acid

- for the purpose of primary prevention of cardiovascular diseases in the light of new scientific data and updated clinical guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(12):3487. (In Russ.) Драпкина О. М., Вавилова Т. В., Карпов Ю. А. и др. Резолюция Совета экспертов по актуальным вопросам применения ацетилсалициловой кислоты с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в свете новых научных данных и обновленных клинических рекомендаций. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022; 21(12):3487. doi:10.15829/1728-8800-2022-3487.
10. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis. *JAMA*. 2015;313:603-15. doi:10.1001/jama.2014.18574.
  11. Selak V, Elley CR, Bullen C, et al. Effect of fixed dose combination treatment on adherence and risk factor control among patients at high risk of cardiovascular disease: randomised controlled trial in primary care. *BMJ*. 2014;348:g3318. doi:10.1136/bmj.g.3318.
  12. Brainin M, Teuschl Y, Martins S. Polypill: Benefits Seen for Stroke and Other Outcomes. *Stroke*. 2022;53(8):2695-701. doi:10.1161/STROKEAHA.122.037313.
  13. Matusitz J, Spear J. Effective communication between doctor and patient: an updated examination. *Soc Works Field Public Health*. 2014;29(3):252-66. doi:10.1080/19371918.2013.776416.
  14. Yusuf S, Joseph P, Dans A, et al. Polypill with or without Aspirin in Persons without Cardiovascular Disease. *International Polycap Study 3 Investigators*. *N Engl J Med*. 2021;384(3):216-28. doi:10.1056/NEJMoa2028220.
  15. Khidirova LD, Yakhontov DA, Madonov PG. Assessment of adherence to therapy in comorbid patients. *Arterial hypertension*. 2023;29(1):109-18. (In Russ.) Хидирова Л. Д., Яхонтов Д. А., Мадонов П. Г. Оценка приверженности к терапии у коморбидных больных. *Артериальная гипертензия*. 2023;29(1):109-18. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-6-109-118.
  16. Lebedev PA, Garanin AA. From Low-Dose Fixed Combinations for Arterial Hypertension Treatment to Multi-Target Therapy of Cardiovascular Diseases. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(4):638-43. (In Russ.) Лебедев П. А., Гаранин А. А. От низкодозовых фиксированных комбинаций гипотензивных препаратов до мультитаргетной терапии сердечно-сосудистых заболеваний. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2020;16(4):638-43. doi:10.20996/1819-6446-2020-08-03.
  17. Patel A, Cass A, Peiris D, et al. A pragmatic randomized trial of a polypill-based strategy to improve use of indicated preventive treatments in people at high cardiovascular disease risk. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(7):920-30. doi:10.1177/2047487314530382.
  18. Kobalava ZhD, Kohan EV. Arterial'naya gipertoniya i giperholesterinemiya: vremya anti-"lipotenzivnoj" terapii? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(5):842-51. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Кохан Е. В. Артериальная гипертония и гиперхолестеринемия: время анти-"липотензивной" терапии? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2020; 16(5):842-51. doi:10.20996/1819-6446-2020-09-01.
  19. Gilyarevskij SR, Bendeliani NG, Golshmid MV, et al. The application of combined preparations with constant doses of anti-hypertensive drugs as the initial tactics of treatment at high blood pressure level: proven facts and expert's opinion. *Eurasian Heart Journal*. 2021;(2):92-102. (In Russ.) Гиляревский С. Р., Бенделиани Н. Г., Голшмид М. В. и др. Применение комбинированных препаратов с постоянными дозами антигипертензивных средств как начальная тактика лечения при повышенном уровне артериального давления: доказанные факты и мнение экспертов. *Евразийский Кардиологический Журнал*. 2021;(2):92-102. doi:10.38109/2225-1685-2021-2-92-102.
  20. Baryshnikova GA, Chorbinskaya SA, Stepanova II, et al. Polypillule as a means of effective treatment of patients with high cardiovascular risk. *Difficult patient*. 2019;7(3):22. (In Russ.) Барышникова Г. А., Чорбинская С. А., Степанова И. И. и др. Полипилюля как средство увеличить эффективность лечения пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. *Трудный пациент*. 2019;7(3):22. doi:10.26442/2075-1753\_19.10.13-18.
  21. Sokolova AA, Napalkov DA. Optimal treatment strategies in comorbid patients with hypertension and dyslipidemia: the role of fixed-dose combinations. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(12):5712. (In Russ.) Соколова А. А., Напалков Д. А. Оптимальные терапевтические стратегии у коморбидных пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией: роль фиксированных комбинаций. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(12):5712. doi:10.15829/1560-4071-2023-5712.
  22. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
  23. Castellano JM, Pocock SJ, Bhatt DL, et al. Polypill Strategy in Secondary Cardiovascular Prevention. *SECURE Investigators*. *N Engl J Med*. 2022;387(11):967-77. doi:10.1056/NEJMoa2208275.
  24. Konradi AO, Alieva AS. Hypertension and dyslipidemia. Parallel risk factor control: role of fixed combination. *Arterial Hypertension*. 2021;27(3):376-83. (In Russ.) Конради А. О., Алиева А. С. Артериальная гипертензия и дислипидемия. Параллельный контроль двух факторов риска — роль комбинаций препаратов. *Артериальная гипертензия*. 2021;27(3):376-83. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-3-376-383.
  25. Henavi HA, Sharaf MT, Zohaib M. Polypillular therapy in cardiovascular diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Probl Cardiol*. 2023;48(8):101735. doi:10.1016/j.cpcardiol.2023.101735.
  26. Joseph P, Prem P, Dans A, et al. The International Polycap Study-3 (TIPS-3): Design, baseline characteristics and challenges in conduct. 2018;206:72-9. doi:10.1016/j.ahj.2018.07.012.
  27. Castellano JM, Sanz G, Peñalvo JL, et al. Polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(20):2071-82. doi:10.1016/j.jacc.2014.08.021.
  28. Lonn E, Bosch J, Pogue J, et al. HOPE-3 researchers. New approaches to the primary prevention of cardiovascular diseases: the rationale for the HOPE-3 study, design and initial characteristics of the participants. doi:10.1016/j.cjca.2015.07.001.
  29. Webster R, Bullen C, Patel A, et al. The effect of switching to polypill-based therapy on the initial efficacy of the drug: Post-hoc analysis of the SPACE Collaboration dataset. *Cardiology*. 2017;13:443-7. doi:10.1016/j.ijcard.2017.09.162.
  30. Thom S, Poulter N, Field J, et al. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310(9):918-29. doi:10.1001/jama.2013.277064.
  31. Selak V, Ellie KR, Krengle S, et al. Treatment adherence with combination therapy (IMPACT): design and protocol of a randomized controlled trial in primary care. *Contemp Clin Tests*. 2011;32(6):909-15. doi:10.1016/j.cct.2011.07.006.
  32. Liu H, Patel A, Brown A, et al; Vascular Kanyini Collaboration; Research the Kanyini GAP band. Rationale and design of Kanini's recommendations for compliance in the Kanyini-GAP

- study: a randomized controlled trial of a polypill-based strategy among indigenous and non-indigenous peoples at high risk of cardiovascular disease. *BMC Public Health*. 2010;5(10):458. doi:10.1186/1471-2458-10-458.
33. Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial'naya gipertenziya u vzroslyh. *Klinicheskie rekomendacii* 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.
34. Khidirova LD, Shpagina LA, Shpagin IS, et al. Actual problems of pharmacotherapy in comorbid patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Atmosphere. Cardiology News*. 2023;1:22-8. (In Russ.) Хидирова Л. Д., Шпагина Л. А., Шпагин И. С. и др. Актуальные проблемы фармакотерапии у коморбидных больных артериальной гипертонией и хронической обструктивной болезнью Атмосфера. *Новости кардиологии*. 2023;1:22-8. doi:10.24412/2076-4189-2023-12838.
35. Abramov NV, Kashtalap VV, Semenihih VA. The role of polytablets (polypill) in the treatment of chronic cardiovascular diseases. *Medicine in Kuzbass*. 2024;1:11-4. (In Russ.) Абрамов Н. В., Кашталап В. В., Семенихин В. А. Роль политаблетки (полипилл) в лечении хронических сердечно-сосудистых заболеваний. *Медицина в Кузбассе*. 2024;1:11-4. doi:10.24412/2687-0053-2024-1-11-14.

## Роль желчных кислот в атерогенезе: обзор

Сафарян А. С.

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

В обзоре описывается метаболизм желчных кислот (ЖК) в организме человека, их влияние на обмен холестерина (ХС) и развитие атеросклероза, который остается одной из самых актуальных проблем в медицине. Обсуждается проблема холестаза, который часто встречается у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, имеющими коморбидную патологию, в т.ч. и неалкогольную жировую болезнь печени и который играет ключевую роль в развитии множества осложнений, связанных с нарушением обмена ЖК, включая гиперлипидемию, метаболический синдром. Рассматриваются возможности лечения холестаза, позволяющего восстановить и нормальный уровень ХС. Показано, что при своевременном назначении урсодезоксихолевой кислоты можно предотвратить возникновение атеросклероза (первичная профилактика атеросклероза), т.к. при нормальном желчеобмене нормализуются уровни проатерогенных липидов и уменьшается продукция медиаторов воспаления, высокие уровни которых способствуют атерогенезу. В настоящем обзоре автор представляет важную роль желчеобмена в первичной и вторичной профилактике атеросклероза и возможность решения этого вопроса при помощи назначения урсодезоксихолевой кислоты и изменения образа жизни.

**Ключевые слова:** желчные кислоты, холестерин, дислипидемия, атеросклероз, профилактика атеросклероза, микробиота кишечника, холестаз, неалкогольная жировая болезнь печени, урсодезоксихолевая кислота.

**Отношения и деятельность:** нет.

**Поступила** 28/07-2024

**Рецензия получена** 29/08-2024

**Принята к публикации** 10/09-2024



**Для цитирования:** Сафарян А. С. Роль желчных кислот в атерогенезе: обзор. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024; 23(10):4126. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4126. EDN HVJHBX 

### Role of bile acids in atherogenesis: review

Safaryan A. S.

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

The review describes the metabolism of bile acids (BAs) in the human body, their effect on cholesterol metabolism and the development of atherosclerosis, which remains one of the most pressing problems in medicine. The problem of cholestasis is discussed, which is often found in patients with cardiovascular diseases with comorbidities, including non-alcoholic fatty liver disease and which plays a key role in the development of many complications associated with impaired BA metabolism, including hyperlipidemia, metabolic syndrome. Cholestasis treatment, which allows restoring normal cholesterol levels, are considered. Timely administration of ursodeoxycholic acid makes it possible to prevent atherosclerosis (primary prevention of atherosclerosis), because with normal bile metabolism, the levels of proatherogenic lipids are normalized and the production of inflammatory mediators, high levels of which contribute to atherogenesis, decreases. In this review, the author presents the important role of bile metabolism in the primary and secondary prevention of atherosclerosis and the possibility of solving this issue by prescribing ursodeoxycholic acid and changing lifestyle.

**Keywords:** bile acids, cholesterol, dyslipidemia, atherosclerosis, atherosclerosis prevention, gut microbiota, cholestasis, non-alcoholic fatty liver disease, ursodeoxycholic acid.

**Relationships and Activities:** none.

Safaryan A. S. ORCID: 0000-0002-6104-8388.

Corresponding author:

anush70@list.ru

**Received:** 28/07-2024

**Revision Received:** 29/08-2024

**Accepted:** 10/09-2024

**For citation:** Safaryan A. S. Role of bile acids in atherogenesis: review. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(10):4126. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4126. EDN HVJHBX

ГСЖК — гидролаза солей желчных кислот, ДЛП — дислипидемия(-и), ЖК — желчные кислоты, ЖП — желчный пузырь, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ТКММ — толщина комплекса интима-медиа, УДЖК — урсодезоксихолевая кислота, ХС — холестерин, FXR — фарнезидный X-рецептор.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: anush70@list.ru

[Сафарян А. С. — к.м.н., в.н.с. отдела профилактики метаболических нарушений, ORCID: 0000-0002-6104-8388].

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- Высокая распространенность нарушений липидного обмена и их влияние на заболеваемость сердечно-сосудистой патологией диктует необходимость проведения профилактических мер, которые помогут предотвратить или отсрочить начало развития атеросклеротического процесса.
- У пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, очень часто встречается неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и/или холестаз, а многие из них имеют и нарушения липидного обмена. При НАЖБП, холестаза нарушается обмен желчных кислот, которые играют ключевую роль в обмене холестерина (ХС) и могут привести к атеросклеротическому процессу.

#### Что добавляют результаты исследования?

- Улучшение обмена желчных кислот приводит к снижению в крови уровня ХС липопротеинов низкой плотности, что в конечном итоге тормозит развитие атеросклероза и даже уменьшает величину атеросклеротических бляшек.
- Пациентам с сердечно-сосудистой патологией при всех формах НАЖБП рекомендована к назначению урсодезоксихолевая кислота (УДХК), особенно пациентам с признаками холестаза. Пациентам, принимающим статины, рекомендовано назначать УДХК для уменьшения риска развития повреждения клеток печени, а также для усиления эффективности статинотерапии, поскольку комбинация статинов и УДХК способствует более выраженному снижению уровня ХС липопротеинов низкой плотности.

### Key messages

#### What is already known about the subject?

- The high prevalence of lipid metabolism disorders and their impact on the incidence of cardiovascular pathology dictates the need for preventive measures helping to prevent or delay the atherosclerosis onset.
- Patients with cardiovascular diseases very often have non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and/or cholestasis, and many of them also have lipid metabolism disorders. In NAFLD, cholestasis, the metabolism of bile acids is disrupted, which play a key role in cholesterol metabolism and can lead to atherosclerosis.

#### What might this study add?

- Improved bile acid metabolism leads to a decrease in the blood level of low-density lipoprotein cholesterol, which ultimately slows atherosclerosis and even reduces the plaque size.
- Ursodeoxycholic acid (UDCA) is recommended for patients with cardiovascular pathology in all NAFLD forms, especially patients with cholestasis signs. Patients taking statins are recommended to prescribe UDCA to reduce the risk of liver cell damage, as well as to enhance the effectiveness of statin therapy, since the combination of statins and UDCA promotes a more pronounced reduction in low-density lipoprotein cholesterol levels.

## Введение

Атеросклеротические заболевания, такие как инфаркт миокарда и мозговой инсульт, являются причиной смерти номер один во всем мире. Считается, что в патогенез атеросклероза вовлечено множество факторов, включая генетические и факторы окружающей среды. Среди модифицируемых факторов наибольший вклад вносят дислипидемия (ДЛП), артериальная гипертония, сахарный диабет (СД) и курение; считается, что атеросклероз представляет собой хроническое воспаление сосудов, инициируемое взаимодействием этих факторов риска и клеток артериальной стенки [1].

Высокая распространенность сердечно-сосудистой патологии диктует необходимость проведения профилактических мер, которые могут предотвратить или отсрочить начало развития атеросклеротического процесса за счет коррекции модифицируемых факторов риска.

На сегодняшний день основным фактором, влияющим на возникновение и прогрессирование атеросклероза, является ДЛП, которая сопровождается пациентов с различными патологиями (артериальная гипертония, хроническая болезнь почек, метаболический синдром, СД, ожирение, жировой гепатоз или неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП)), и восстановление нормального уровня липидов является необходимым условием для снижения риска возникновения атеросклероза [2, 3]. Клинические рекомендации по коррекции ДЛП свидетельствуют, что прежде чем назначать лечение или увеличивать дозу препарата, необходимо разобраться в причине ДЛП, оценить сопутствующую патологию у пациента, его состояние, которое может привести к возникновению ДЛП или усугубить ее течение [2, 4]. Такие ДЛП называют вторичными, их частота растет с каждым годом, и в ежедневной практике кардио-

лога они очень распространены [5]. Ежегодно увеличивается и заболеваемость метаболическим синдромом, ожирением, СД, что соответственно приводит к увеличению состояний, предрасполагающих к развитию вторичных ДЛП [6].

Цель настоящего обзора — провести анализ литературы, посвященной изучению метаболизма желчных кислот (ЖК) в организме человека, их влияния на обмен холестерина (ХС) и развитие атеросклероза.

### Методологические подходы

Поиск публикаций проводился в базах данных PubMed, РИНЦ, eLibrary с использованием ключевых слов: желчные кислоты (bile acids), холестерин (cholesterol), дислипидемия (dyslipidemia), атеросклероз (atherosclerosis), профилактика атеросклероза (prevention of atherosclerosis), микробиота кишечника (gut microbiota), холестаза (cholestasis), неалкогольная жировая болезнь печени (nonalcoholic fatty liver disease), урсодезоксихолевая кислота (ursodeoxycholic acid). Проведен анализ информации, представленной в клинических рекомендациях, методических пособиях, литературных обзорах и оригинальных исследованиях. Всего проанализирован 91 источник. Глубина поиска составила 20 лет — 2004-2024гг. В обзор включен 1 источник, имеющий более раннюю дату публикации, в нем представлена ценная информация.

### Результаты

#### Роль ЖК в организме, механизм желчеобразования и секреции желчи

ЖК играют решающую роль в стимуляции всасывания питательных веществ и жирорастворимых витаминов в кишечнике, и выведении ХС в составе желчи. С желчью из организма выводятся экзогенные и эндогенные ксенобиотики (образовавшиеся после детоксикации печенью лекарственных препаратов, других химических соединений, попавших в организм), токсинов, билирубина и др., что защищает печень от накопления ХС и токсичности ЖК. ЖК влияют на микробиоту, тормозя избыточный бактериальный рост патогенных микробов.

В печени из ХС синтезируются первичные ЖК (холевая и хенодезоксихолевая кислоты), которые далее конъюгируются с аминокислотами глицином или таурином, что обеспечивает их растворимость в воде. Кроме этого, в гепатоцит поступают конъюгированные и деконъюгированные первичные ЖК, которые всосались из 12-перстной кишки (энтерогепатическая циркуляция), где деконъюгированные ЖК вновь конъюгируются, и поступают в желчь, а конъюгированные ЖК попадают в желчь в неизменном виде. Далее они секреторируются из печени и накапливаются в желчном пузыре (ЖП), который является хранилищем конъюгированных ЖК, ХС,

фосфолипидов, билирубина и др. соединений. Когда в 12-перстную кишку попадают жиры, то некоторые энтероциты (энтероэндокринные клетки) продуцируют гормон холецистокинин. Он вызывает сокращение ЖП и расслабление сфинктера Одди и желчь из ЖП попадает в кишечник. Там конъюгированные ЖК активируют панкреатическую липазу и подвергают эмульсификации моноглицериды, ХС и жирорастворимые витамины (А, D, E, К). Далее 95% ЖК посредством кишечной микробиоты деконъюгируются и реабсорбируются в дистальном отделе подвздошной кишки и по воротной вене транспортируются в гепатоциты, где вновь конъюгируются и включаются в состав желчи. Эти процессы, как было установлено, регулируются при участии лактобацилл и бактероидов [7]. Незначительная часть ЖК (~5-10%) обратно не всасывается, и кишечная микробиота подвергает первичные ЖК деконъюгации. Это происходит в толстом кишечнике с образованием вторичных ЖК: из холевой кислоты образуются дезоксихолевая и урсодезоксихолевая кислоты (УДХК), из хенодезоксихолевой кислоты — литохолевая. Это превращение происходит с участием 7 $\alpha$ -дегидроксилаз, оксидаз и полимераз. В данных процессах участвуют клостридии и зубактерии [8]. ЖК частично выводятся с калом, другая часть абсорбируется в толстой кишке и попадает в кровь. Далее через энтерогепатическую циркуляцию, которая происходит от 6 до 10 раз/сут., обратно в печень доставляются вторичные гидроксильированные ЖК, а также свободные и конъюгированные первичные ЖК [9]. Вторичные ЖК способствуют усвоению липидных питательных веществ (жиров растительного и животного происхождения) и жирорастворимых витаминов [10]. Через энтерогепатическую циркуляцию они попадают в гепатоцит, где дезоксихолевая кислота подвергается конъюгации, а затем, связываясь с глицином или таурином, циркулирует с первичными ЖК. Деконъюгированные ЖК менее токсичны для микробиома.

Гидрофобные ЖК для печени являются токсичными, при этом чем выше индекс гидрофобности, тем токсичнее для печени ЖК (литохолевая кислота > дезоксихолевая кислота > хенодезоксихолевая кислота > холевая кислота). Литохолевая кислота является токсичной для гепатоцитов и эпителия желчных протоков, но при конъюгации с глицином или таурином ее всасывание в 12-перстной кишке намного снижается, что способствует сохранению гепатоцитов и стенок желчных протоков.

Гидрофильные ЖК разжижают желчь (холеретики) и обладают гепатопротекторным эффектом (УДХК > холевая кислота). УДХК является единственной кислотой, которая нетоксична для нашего организма [11].

ЖК — это важные сигнальные молекулы, активирующие группу ядерных рецепторов, сре-

ди которых рецептор витамина D, фарнезоидный X-рецептор (FXR), связанный с G-белком мембранный рецептор ЖК (TGR5), клеточные сигнальные пути в печени и желудочно-кишечном тракте, которые вовлечены в обмен ХС, глюкозы, производство энергии и собственный обмен [12]. Вторичные ЖК также участвуют в активации двух ключевых рецепторов, а именно FXR, который в большом количестве содержится в клетках печени и кишечника, и рецептор TGR5. Эти рецепторы модулируют метаболизм глюкозы и ХС [13]. Проведенные за последние годы исследования показали, что вторичные ЖК, активируя два ключевых рецептора, участвуют в ингибировании основных путей развития атеросклероза [14]: они обладают противовоспалительными (снижая выработку провоспалительных цитокинов) и антиатерогенными свойствами, которые обусловлены подавлением сигнальных путей фактора некроза опухоли- $\alpha$  и ядерного фактора- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) [15, 16]. Таким образом, ЖК являются важными регуляторами всасывания и метаболизма ХС [17].

#### **Метаболизм ЖК и заболевания печени**

В человеческом организме существует два источника ХС: эндогенный и экзогенный (поступающий с пищей). В среднем каждый день с пищей в организм попадает 100-300 мг ХС. Эндогенный ХС, образуясь в печени, через желчные протоки и ЖП попадает в 12-перстную кишку и смешивается с экзогенным (общее количество приблизительно составляет 1000-1200 мг). Затем 30-50% ХС (от общего количества ХС, поступившего в кишечник) подвергается обратному всасыванию в подвздошной кишке (из которого 1/3 — это экзогенный ХС, а 2/3 — эндогенный холестерин. Далее ХС выводится с калом в количестве приблизительно 100-300 мг [18].

ЖК играют существенную роль в регуляции обмена ХС: они влияют на уровень ХС и при таких состояниях, как холестаз, особенно хронический, и НАЖБП могут привести к ДЛП [19].

Холестаз — патологический процесс, обозначающий застой желчи, обусловленный нарушением образования и секреции желчи печеночными клетками или нарушением оттока желчи по желчным протокам. В результате ЖК накапливаются в печени и вызывают повреждение гепатоцитов. По анатомическому делению холестаз бывает двух типов: внутрипеченочный и внепеченочный [6, 20].

Внутрипеченочный холестаз — это нарушение образования и экскреции желчи, обусловленное метаболическими факторами (эндокринные нарушения, НАЖБП и т.д.); инфекционным поражением печени, генетическими факторами, аутоиммунными нарушениями, лекарственными поражениями печени, эндотоксинами, экзотоксинами — токсическими веществами, поступившими в организм извне (пища, вдыхаемый воздух, косметические уходовые средства и т.д.), врожденными пороками развития

внутрипеченочных желчных протоков; инфильтративными заболеваниями (амилоидоз, болезни накопления, саркоидный гепатит и т.д.); сосудистые заболевания печени — синдром Бадда Киари, застойная печень; цирроз любой этиологии; поражение внутрипеченочных желчных протоков — холангиты различной этиологии и т.д. [6, 20]. Все эти процессы вызывают воспалительную реакцию холангиоцитов, которая постепенно переходит в холестатическое состояние.

Причиной внепеченочного холестаза (внепеченочной обструкции желчных протоков) является механическая преграда магистральных внепеченочных или главных внутрипеченочных протоков (камни, опухоли, кисты, стриктуры), инфекционное поражение, дискинезия желчных путей [6, 20].

Частым итогом всех видов холестаза оказывается задержка ЖК в клетках печени, что повреждает печень и приводит к апоптозу и некрозу гепатоцитов и, в конце концов, к ее хроническому заболеванию [21].

Холестаз может протекать бессимптомно; его ранними диагностическими маркерами являются повышение в крови уровня щелочной фосфатазы и гаммаглутамилтранспептидазы, а при прогрессировании процесса повышается и уровень конъюгированного (прямого) билирубина. Клинически же проявлениями холестаза являются слабость, кожный зуд, запоры, дискомфорт или боль в правом подреберье, иногда желтуха [6]. Очень часто, но не всегда, признаком холестаза является ДЛП.

Самым простым способом диагностики холестаза служит ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Это достаточно простой, чувствительный, специфичный, неинвазивный и недорогой метод. С этого надо начинать, а далее при необходимости уже проводить более подробное обследование (компьютерную томографию, магнитно-резонансную холангиопанкреатографию, эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию и т.д.); сложнее, конечно же, выявить внутрипеченочный холестаз, здесь необходимо более детальное, комплексное обследование, но уже под руководством гастроэнтеролога [6].

#### **Нарушения метаболизма ЖК и обмен ХС**

Различают первичные и вторичные ДЛП. Вторичные ДЛП — это нарушения липидного обмена, обусловленные факторами образа жизни, гормональными изменениями, фоновыми заболеваниями и применяемыми лекарственными препаратами. Согласно данным последних лет, количество вторичных ДЛП составляет ~30-40% от всех нарушений липидного спектра крови [2].

При вторичной ДЛП изменения в липидных показателях легкие или умеренные, однако при длительном течении патологического процесса, даже умеренные изменения приводят к атерогенезу.

В норме при повышении количества ХС в желчи, печень это увеличение компенсирует повышением концентрации первичных ЖК (холевой и хенодезоксихолевой) в пузырной желчи. Эти ЖК блокируют фермент ГМГ-КоА (3-гидрокси-метилглутарил-коэнзим А) редуктазу, контролирующую ключевую стадию биосинтеза ХС в печеночных клетках, что приводит к снижению концентрации ХС в желчи. При патологии (холестаз, НАЖБП) угнетение синтеза ЖК ведет к перенасыщению желчи ХС (преимущественно за счет ХС в составе ЛНП), нарушается соотношение ХС/ЖК [18, 19].

Длительная ДЛП приводит к диспропорции холевой и хенодезоксихолевой ЖК, в связи с чем меняется биохимия желчи, меняются солюбилизирующие и транспортные свойства ЖК и нарушается их стабильность [16].

Еще одной причиной увеличения концентрации ХС в желчи может быть снижение синтеза ЖК, что сопровождается нарушением соотношения ХС/ЖК. Кроме того, перенасыщение желчи ХС при нормальном уровне липидов может произойти при длительном уменьшении всасывания ЖК в кишечнике — нарушении энтерогепатической циркуляции (возникает при атонии ЖП, при голодании, неправильных диетах, в ночное время). При этом возникает нехватка ЖК, которые могли бы удерживать ХС в растворенном состоянии [16].

У 60-80% пациентов, страдающих гипертонической болезнью, атеросклерозом, диагностируются холестаз и/или НАЖБП. Кроме того, у ~65% больных с холестазом и/или НАЖБП выявляются нарушения липидного обмена, что свидетельствует об общей этиологии этих заболеваний, в основе патогенеза которых лежит нарушение обмена ХС. Органом, регулирующим все эти процессы, является печень, где синтезируется ХС, образуется желчь и ее транспортные формы [22]. Подводя итог, можно сказать, что холестаз и/или НАЖБП в значительной мере сопряжены с нарушениями транспорта липидов в составе липопротеинов [22].

К настоящему времени накопилось много данных, показывающих роль печени (ее функционального состояния) в патогенезе ДЛП, холестаза/НАЖБП, когда нарушается синтез элементов желчи и формирование ее транспортной формы [23].

По данным исследований PROCAM (PROspective Cardiovascular Münster Study), ATP III (The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines), Фремингемского исследования, у пациентов с НАЖБП риск возникновения сердечно-сосудистой патологии в течение 10 лет достоверно выше, чем у здоровых лиц [24-26].

**Влияние ЖК на кишечный микробиом (кишечная микробиота) и ДЛП**

Триллионы микроорганизмов весом ~1,5 кг населяют кишечник, выполняя ключевые функции,

которые остальные части человеческого организма не в состоянии выполнять [3]. Эти микроорганизмы обладают комбинированными геномами (микробиомом), которые во много раз превосходят геном человека [27]. В кишечной микробиоте преобладают анаэробные бактерии, причем *Firmicutes* (грамположительные) и *Bacteroidetes* (грамотрицательные) составляют >90% видов кишечных бактерий [28]. Кишечная микробиота развивается и формируется у человека на протяжении всей жизни и имеет, соответственно, определенный состав, зависящий от ряда факторов, в т.ч. связанный с типом питания человека и его генетикой.

ЖК играют центральную роль в липидном обмене: кишечная микрофлора активно участвует в процессе биотрансформации ЖК и их энтерогепатической циркуляции. Было показано, что лактобактерии могут улучшать физиологию хозяина и липидный обмен (за счет снижения уровня липидов в крови) [29].

Для изучения влияния микробиоты кишечника на липидный обмен хозяина была создана модель гиперлипидемии у крыс посредством кормления крыс пищей с высоким содержанием жиров в течение 28 дней. После этого крыс разделили на две группы: основную, где в течение последующих 28 дней крыс кормили ферментированным молоком, обогащенным *Lactobacillus rhamnosus hrsyfm* 1301, и контрольную, где животных кормили так же, но без добавления лактобактерий. Далее микробиоту кишечника крыс анализировали с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени до и после введения *Lactobacillus rhamnosus hrsyfm* 1301 в ферментированное молоко. Результаты показали, что после добавления в пищу *Lactobacillus rhamnosus hrsyfm* 1301 содержание *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Bacteroides spp.* и *Enterococcus spp.* в кишечнике крыс с гиперлипидемией было значительно увеличено ( $p < 0,05$ ), в то время как содержание *Clostridium leptum* и *Enterobacter spp.* было значительно снижено ( $p < 0,05$ ). Наблюдалась положительная корреляция между содержанием *Clostridium leptum* и уровнем в сыворотке крови ХС общего и в составе липопротеинов низкой и высокой плотности (ЛНП и ЛВП, соответственно) и триглицеридов (ТГ), и отрицательная корреляция — между содержанием *Enterobacter spp.*, *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.* в кишечнике крыс с гиперлипидемией. Эти результаты свидетельствуют о том, что микробиота кишечника и липидный обмен у крыс с гиперлипидемией могут быть улучшены добавлением *Lactobacillus rhamnosus hrsyfm* 1301 в ферментированное молоко [29].

Микробиота кишечника первичные ЖК превращает во вторичные ЖК, что происходит под воздействием гидролазы солей ЖК (ГСЖК) некоторых лактобактерий и высокой экспрессией гена ГСЖК, что вызывает повышение содержания дезоксихоле-

вой кислоты в кале [30]. В этом же исследовании при изучении *Lactobacillus rhamnosus* *hsryfm* 1301 в образцах содержимого кишечника человека было показано, что лактобактерии снижают уровень ХС в крови, благодаря деконъюгации ЖК и увеличению их осаждения в просвете кишечника, что приводит к увеличению выведения ХС с фекалиями. Кроме того, употребление продуктов животного происхождения, как было показано, повышает уровень дезоксихолевой кислоты, что вызывает микробные нарушения, подавляется рост полезной микрофлоры *Bacteroidetes* и *Firmicutes* и увеличивает рост микроорганизмов, способных вызывать воспалительные заболевания кишечника; это указывает на необходимость соблюдения баланса в еде: обязательно включать в рацион растительную пищу, кроме продуктов животного происхождения [30].

Была оценена активность фермента ГСЖК молочнокислых бактерий и бифидобактерий человеческого происхождения. Штаммы с высокой активностью фермента ГСЖК продемонстрировали высокую способность к деконъюгации ( $p < 0,01$ ). Было выявлено, что при увеличении роста бактерий повышается концентрация ЖК и способность бактерий выводить ХС на основе осаждения ЖК. В целом было продемонстрировано, что молочнокислые бактерии снижают уровень ХС, что можно объяснить изменением состава микробиоты кишечника, и что только пробиотики, содержащие ГСЖК, могут снижать уровень ХС, а высокая активность ГСЖК способствует выведению вторичных ЖК, а с ними и ХС с фекалиями [31, 32].

Было показано, что на повышение деконъюгации солей ЖК в энтерогепатической циркуляции могут повлиять ГСЖК-активные пробиотики. Это повышает содержание деконъюгированных ЖК в кровотоке, уменьшает их растворимость после деконъюгации и, как результат, приводит к их выведению с фекалиями [33]. ГСЖК широко распространены у *Bacteroidetes*, *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Listeria* и *Bifidobacterium* [34]. Но, оказывается, не всегда хорошо, когда активность ГСЖК увеличивает образование вторичных ЖК, т.к. их высокая концентрация может привести к усилению воспаления и онкологии кишечника [35].

Кишечный микробиом участвует не только в образовании вторичных ЖК; он может регулировать в печени синтез первичных ЖК. Действительно, микробиота кишечника ингибирует синтез ЖК в печени путем ингибирования FXR в подвздошной кишке, соответственно, количество ЖК уменьшается в ЖП и в подвздошной кишке [36].

Взаимосвязь ЖК и кишечного микробиома не является односторонней. Микробиота может изменять состав ЖК, а ЖК, соответственно, могут влиять на состав микробиома, потенцируя формирование тех или иных сообществ микроорганизмов кишечни-

ка. В целом, ЖК и кишечные микроорганизмы взаимодействуют друг с другом, поддерживая и дополняя друг друга, и сбой в этой цепи может привести к развитию холестатических заболеваний печени [37].

В одном из исследований было показано, что лица с ДЛП имеют более низкие уровни бутирата, ацетата и пропионата в кале по сравнению с контрольной группой [38]. Эти метаболиты представляют собой основные короткоцепочные ЖК и вырабатываются различными кишечными бактериями, такими как *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Faecalibacterium prausnitzii* и *Roseburia* [39]. Действительно, считается, что они защищают от ожирения и СД, улучшая гомеостаз липидов и глюкозы, а также толерантность к глюкозе [40].

С участием кишечного микробиома из первичных ЖК образуются вторичные, которые, как было показано, защищают от развития ДЛП [41]. Фактически, вторичные ЖК модулируют метаболизм глюкозы и ХС посредством активации рецепторов FXR и TGR5 [42]. В исследованиях на животных было установлено, что дефицит любого из этих рецепторов, особенно FXR, приводит к ДЛП с повышением уровня ТГ [43]. Напротив, активация FXR вторичными ЖК увеличивает активность и экспрессию рецепторов ЛНП в дополнение к ингибированию активности пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 9-го типа (PCSK9) [44]. Таким образом, активация FXR кишечным микробиомом может снижать уровень ХС ЛНП и способствовать лучшему контролю ДЛП.

#### Лечение холестаза

Основной проблемой, которая объединяет все типы холестаза — это застой ЖК в гепатобилиарной системе. Это приводит к повреждению гепатоцитов и их гибели, хронизации процесса и патологии всей системы — печень, ЖП, кишечный микробиом, кишечник со всеми вытекающими последствиями, описанными выше.

Лечение пациентов с холестазом подразделяется на специфическое (воздействие на саму причину заболевания — отмена лекарств, вызывающих застой желчи; отмена алкоголя; удаление опухоли, давящей на желчный проток; открытие сфинктера Одди; расширение протока; эндоскопическое удаление инородных тел и т.д.) и неспецифическое симптоматическое (лечение основного заболевания — хронический гепатит, хронический холецистит и т.д.; стимуляция образования желчи; лечение потери желчи в кишечнике — препараты против диареи; уменьшение количества жира в пище и т.д.) [45].

На сегодняшний день золотым стандартом для лечения холестаза является препарат УДХК — гидрофильной ЖК. Такое лечение можно назвать патогенетическим. УДХК подходит для лечения большинства хронических холестатических заболеваний. При всасывании в тонкой кишке она конкурирует с ток-

сичными ЖК, защищая энтероциты от их воздействия; кроме того, попадая через портальную вену в печень, УДХК также защищает гепатоциты и холангиоциты. Польза, которую приносит УДХК при ее назначении для лечения холестаза — это уменьшение повреждения гепатоцитов и холангиоцитов токсичными ЖК, обусловленное снижением их продукции и уменьшением их пула за счет снижения их всасывания в тонком кишечнике [45, 46].

Влияние УДХК на организм очень многогранно. Она оказывает холеретическое действие, антиапоптотическое, цитопротективное, иммуномодулирующее, гипохолестеринемическое, литолитическое действие [47].

#### Основные эффекты УДХК на обмен ХС

Большой интерес вызывает влияние УДХК на уровень липидов в крови. Является ли она средством, восстанавливающим нарушение липидного обмена?

УДХК снижает содержание ХС в крови: способствует уменьшению его всасывания в кишечнике и, таким образом, оказывают гипохолестеринемическое действие; уменьшает синтез ХС: ингибирует ключевой фермент биосинтеза ХС — ГМГ-КоА-редуктазу, тем самым уменьшая образование ХС; снижает экскрецию ХС в желчь: меняет биохимию желчи и снижает возможность образования камней путем уменьшения поступления ХС в желчь и формирования жидких форм ЖК с молекулами ХС и активизацию выхода ХС из конкрементов в желчь, тем самым способствуя растворению камней; кроме того, увеличивает постпрандиальную сократительную способность ЖП [48].

Гипохолестеринемический эффект УДХК был показан в исследовании, где на экспериментальных животных изучалось влияние холеретического эффекта УДХК на отложение ХС в артериальной стенке и, в конечном итоге, на развитие атеросклеротического поражения. Оказалось, что у мышей, получавших УДХК, по сравнению с контрольной группой животных наблюдалось замедление образования атеросклеротических бляшек, снижение в них отложений ХС и даже регресс уже имеющихся атеросклеротических поражений. При атеросклерозе при отложении ХС в стенке сосудов запускается сложная воспалительная реакция через активацию инфламасомы NLRP3, что способствует их повреждению. Прием УДХК уменьшил NLRP3-зависимое воспаление и отложения ХС за счет повышения растворимости ХС (посредством образования с УДХК жидких кристаллов ХС) и снижение продукции интерлейкина (ИЛ)-1 $\beta$ , который является важным медиатором воспалительной реакции, участвующим в различных клеточных процессах, включая клеточную пролиферацию, дифференцировку и апоптоз [49].

УДХК является одним из терапевтических средств первой линии и для лечения НАЖБП, нормализуя показатели липидного профиля. Было про-

ведено открытое несравнительное многоцентровое международное исследование, куда было включено 174 пациента с НАЖБП, диагностированной с помощью ультразвукового исследования, которые получали УДХК в дозе 15 мг/кг/сут. в течение 6 мес. и которым было рекомендовано изменить образ жизни при помощи диеты и физических упражнений. Критериями эффективности лечения считались влияние на печеночные ферменты, липидный профиль, жировой индекс печени, неинвазивные тесты на фиброз печени (оценка фиброза НАЖБП и индекс фиброза печени), толщину комплекса интимы-медиа (ТКИМ) сонных артерий и оценку риска ССЗ. Оказалось, УДХК в течение первых 3 мес. лечения нормализует печеночные ферменты, улучшает липидный профиль (через 6 мес. в общей выборке наблюдали статистически значимое снижение уровня общего ХС:  $6,03 \pm 1,36$  vs  $5,76 \pm 1,21$  ммоль/л,  $p < 0,001$ , ХС ЛНП:  $3,86 \pm 1,01$  vs  $3,66 \pm 0,91$  ммоль/л,  $p < 0,001$ , уровня ТГ:  $3,18 (2,00; 4,29)$  vs  $2,04 (1,40; 3,16)$  ммоль/л,  $p < 0,001$ ) [50].

Кроме того, УДХК уменьшает стеатоз печени независимо от потери веса и оказывает положительное влияние на ТКИМ сонных артерий в общей выборке (среднее значение ТКИМ снизилось с  $0,985 \pm 0,243$  до  $0,968 \pm 0,237$  мм за 6-мес. период лечения;  $p = 0,013$ ), а также уменьшает 10-летний риск развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний у женщин после 6 мес. лечения [50]. В другом исследовании изучали влияние УДХК на развитие атеросклероза [51]. Исследование проводилось на мышках: были использованы макрофаги человека линии THP-1 для изучения влияния УДХК на образование пенных клеток, индуцированных окисленными ЛНП *in vitro*. Отмечалось замедление развития атеросклероза за счет ингибирования образования пенных клеток, поддержание гомеостаза ХС и модуляции микробиоты кишечника [51]. Наблюдалось уменьшение площади бляшек наряду со снижением липидных отложений, уменьшение местного хронического воспаления и повышение стабильности бляшек. Кроме того, секвенирование 16S рДНК (рекомбинантной дезоксирибонуклеиновой кислоты) показало, что введение УДХК уменьшает проявления дисбиоза кишечной микробиоты, при этом полезных бактерий становилось больше, а условно-патогенных — меньше [51].

Для изучения эффективности лечения УДХК — как гиполлипидемического средства в 2019г был проведен метаанализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований. В базах данных PubMed-Medline, SCOPUS, Web of Science и Google Scholar проведен поиск по рандомизированным контролируемым исследованиям, оценивающим влияние УДХК на липидный профиль. Было отобрано 15 исследований, которые были включены в метаанализ. Метаанализ выявил значительное снижение уровня общего ХС после лечения УДХК, однако существенного изменения показателей ХС

ЛНП, ХС ЛВП, ТГ при назначении УДХК обнаружено не было. У пациентов с первичным билиарным циррозом печени УДХК снижала концентрацию общего ХС и ХС ЛНП, не влияя на уровень ХС ЛВП и ТГ. Этот метаанализ показал, что терапия УДХК может быть связана со значительным снижением общего ХС. Однако требуется дальнейшее исследование, чтобы выяснить, может ли наблюдаемый гиполипидемический эффект УДХК у пациентов с первичным билиарным циррозом способствовать профилактике сердечно-сосудистых осложнений. Более того, сами авторы описали, что в этом метаанализе имеются некоторые ограничения, на которые следует обратить внимание: во всех выбранных исследованиях гиполипидемическое действие УДХК не было основной целью изучения, следовательно, необходимы дальнейшие клинические испытания, чтобы подтвердить гиполипидемический эффект этой ЖК в качестве первичной конечной точки; большинство оцениваемых исследований были проведены на небольших выборках, что привело к ограниченному охвату общей популяции в общем анализе; выбранные исследования были неоднородными с точки зрения целевой популяции и характеристик; на эти результаты могли повлиять вариабельность, размер выборки и качество включенных исследований [52].

В ряде исследований изучали действие УДХК на ДЛП не только в качестве монотерапии, но в сочетании со статинами. В случайном проспективном клиническом исследовании с участием 48 пациентов с первичной или семейной гиперхолестеринемией, не отвечающих на терапию симвастатином или аторвастатином, было проведено комбинированное лечение статинами и УДХК для снижения уровней общего ХС и ХС ЛНП в плазме крови. Пациенты были переведены в группу приема двойных доз статинов или в группу комбинированного лечения симвастатином или аторвастатином и УДХК на 4 мес. Оценивали уровни общего ХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП и ТГ в плазме крови. Оказалось, что применение симвастатина в дозе 20 мг/сут. + УДХК в дозе 300 мг/сут. сопровождалось значительно большим снижением уровня ХС ЛНП в плазме крови по сравнению с группой пациентов, получавших симвастатин в дозе 40 мг/сут. —  $118,8 \pm 8,6$  vs  $154,8 \pm 12,2$  мг/дл, соответственно ( $p=0,003$ ). Добавление аторвастатина в дозе 20 мг/сут. к УДХК в дозе 300 мг/сут. было более эффективным, чем аторвастатин в дозе 40 мг/сут. в однократной дозе для снижения уровня ХС ЛНП через 4 мес. лечения —  $94,6 \pm 6,1$  vs  $138,7 \pm 9,0$  мг/дл, соответственно ( $p=0,004$ ). Ни в одной из анализируемых групп не отмечено существенных побочных эффектов, что свидетельствует об эффективности и безопасности комбинированной терапии статинами в низких дозах и УДХК при лечении пациентов с первичной или семейной гиперхолестеринемией,

изначально не реагирующей на низкие дозы симвастатина или аторвастатина [53].

В рамках наблюдательного исследования "РАКУРС" (изучение влияния на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с нарушенной функцией печени УРСоедексиголевой кислоты), изучалось влияние УДХК на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с заболеваниями печени, ЖП и/или желчевыводящих путей. Пациентам ( $n=262$ ) назначались статины и после коррекции доз статинов к терапии добавляли УДХК. Было показано, что добавление к терапии УДХК пациентам, получающим статины, привело к более существенному снижению показателей общего ХС и ХС ЛНП. Кроме того, комбинированный прием статинов и УДХК привел к статистически значимому снижению уровня печеночных ферментов (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, гаммаглутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза) у пациентов, имеющих заболевания печени и нуждающихся в терапии статинами [54].

В Российских клинических рекомендациях по НАЖБП у взрослых отмечено, что УДХК рекомендована к назначению при всех формах НАЖБП, особенно пациентам с признаками холестаза и больным с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией; УДХК следует применять длительно в течение не <1 года<sup>1</sup>.

Пациентам, принимающим статины, рекомендовано назначать УДХК, для уменьшения риска развития повреждения клеток печени, а также для усиления эффективности статинотерапии, поскольку комбинация статинов и УДХК способствует более выраженному снижению уровня ХС ЛНП<sup>1</sup>.

## Заключение

Таким образом, анализ данных литературы по изучению метаболизма ЖК продемонстрировал их вовлеченность в обмен ХС и развитие атеросклероза. Показано, что терапия УДХК патогенетически обоснована, эффективна и может применяться как для первичной профилактики заболеваний, связанных с атеросклерозом, (воздействуя патогномично на обмен ХС), так и у коморбидных пациентов, имеющих холестаз любой этиологии или НАЖБП и сердечно-сосудистые заболевания, т.к. она облегчает симптомы, улучшает биохимические и гистологические показатели функции печени, улучшает функцию печени, снижает выраженность ее морфологических изменений, уменьшает риски развития и прогрессирования кардиометаболических нарушений (метаболический синдром, СД), вос-

<sup>1</sup> Клинические рекомендации — Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых — 2022-2023-2024 (11.11.2022) — Утверждены Минздравом России.

становливают кишечную микрофлору и улучшает состояние сердечно-сосудистой системы. В то же время, очевидна необходимость дальнейших исследований в данном направлении, которые позволят понять, как влияет лечение УДХК на ДЛП.

С точки зрения профилактики и лечения атеросклероза, пациентам с ДЛП, у которых имеется холестаз любой этиологии, и/или НАЖБП, рекомендовано назначать УДХК, как препарат, снижающий уровень ХС. Его следует назначать па-

циентам и в качестве первичной профилактики атеросклероза (пациентам без клинических и морфологических признаков атеросклероза), а также для вторичной профилактики заболеваний у пациентов, имеющих атеросклеротическое поражение сердечно-сосудистой системы).

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

## Литература/References

- Fan J, Watanabe T. Atherosclerosis: Known and unknown. *Pathol Int.* 2022;72(3):151-60. doi:10.1111/pin.13202.
- Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical recommendations 2023. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(5):5471. (In Russ.) Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(5):5471. doi:10.15829/1560-4071-2023-5471.
- 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis.* 2019;290:140-205. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014.
- Pirillo A, Casula M, Catapano AL. European guidelines for the treatment of dyslipidaemias: New concepts and future challenges. *Pharmacol Res.* 2023;196:106936. doi:10.1016/j.phrs.2023.106936.
- Vodnala D, Rubenfire M, Brook RD. Secondary causes of dyslipidemia. *Am J Cardiol.* 2012;110(6):823-5. doi:10.1016/j.amjcard.2012.04.062.
- Ershova AI, Al Rashi DO, Ivanova AA, et al. Secondary hyperlipidemia: etiology and pathogenesis. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;(5):74-81. (In Russ.) Ершова А.И., Аль Раши Д.О., Иванова А.А. и др. Вторичные гиперлипидемии: этиология и патогенез. *Российский кардиологический журнал.* 2019;(5):74-81. doi:10.15829/1560-4071-2019-5-74-81.
- Ivashkin VT, Shirokova YeN, Mayevskaya MV, et al. Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and the Russian society on study of the liver on diagnostics and treatment of cholestasis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2015;25(2):41-57. (In Russ.) Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н., Маевская М.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2015;25(2):41-57.
- Alveirinho M, Freitas P, Faleiro ML. Role of gut microbiota in metabolic syndrome: a review of recent evidence. *Porto Biomed J.* 2020;5(6):e105. doi:10.1097/pbj.000000000000105.
- Volovnikova VA, Kotrova AD, Ivanova KA, et al. Role of intestinal microbiota in the development of obesity. *Juvenis Scientia.* 2019;6:4-10. (In Russ.) Воловникова В.А., Котрова А.Д., Иванова К.А. Роль кишечной микробиоты в развитии ожирения. *Juvenis Scientia.* 2019;6:4-10. doi:10.32415/jscientia.2019.06.01.
- Yevsyutina YuV, Ivashkin VT. Metabolism of bile acids, liver diseases and microbiome. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2018;28(2):4-10. (In Russ.) Евсютина Ю.В., Ивашкин В.Т. Метаболизм желчных кислот, заболевания печени и микробиом. *Российский ж. гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2018;28(2):4-10. doi:10.22416/1382-4376-2018-28-2-4-10.
- Porez G, Prawitt J, Gross B, et al. Bile acid receptors as targets for the treatment of dyslipidemia and cardiovascular disease. *J Lipid Res.* 2012;53:1723-37. doi:10.1194/jlr.R024794.
- Arias IM, Alter HJ, Boyer JL, et al. *Thorgeirsson, Allan W. Wolkoff. The Liver: Biology and Pathobiology.* John Wiley & Sons, 2020. Total pages: 1152. ISBN: 1119436834, 9781119436836.
- Hylemon PB, Zhou H, Pandak WM, et al. Bile acids as regulatory molecules. *J Lipid Res.* 2009;50:1509-20. doi:10.1194/jlr.R900007-JLR200.
- Thomas C, Gioiello A, Noriega L, et al. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. *Cell Metab.* 2009;10:167-77. doi:10.1016/j.cmet.2009.08.001.
- Guan B, Tong J, Hao H, et al. Bile acid coordinates microbiota homeostasis and systemic immunometabolism in cardiometabolic diseases. *Acta Pharm Sin B.* 2022;12(5):2129-49. doi:10.1016/j.apsb.2021.12.011.
- Hu YB, Liu XY, Zhan W. Farnesoid X receptor agonist INT-767 attenuates liver steatosis and inflammation in rat model of nonalcoholic steatohepatitis. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:2213-21. doi:10.2147/DDDT.S170518.
- Yoo JY, Sniffen S, McGill Percy, et al. Gut Dysbiosis and Immune System in Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ACVD). *Microorganisms.* 2022;10:108. doi:10.3390/microorganisms10010108.
- Tyuryumin YaL, Shanturov VA, Tyuryumina EE. Physiology of cholesterol metabolism (The review). *Acta Biomedica Scientifica.* 2012;2(1):153-8. (In Russ.) Тюрюмин Я.Л., Шантуров В.А., Тюрюмина Е.Э. Физиология обмена холестерина (Обзор). *Acta Biomedica Scientifica.* 2012;2(1):153-8.
- Butorova LI. Cholesterosis of the gallbladder: pathogenesis, clinic, diagnosis, principles of conservative therapy: manual for doctors. Moscow: Forte Print, 2012. 52 p. (In Russ.) Буторова Л.И. Холестероз желчного пузыря: патогенез, клиника, диагностика, принципы консервативной терапии: пособие для врачей. М.: Форте принт, 2012. 52 с. ISBN: 978-5-905757-04-4.
- Vakhrushev YaM, Gorbunov AYu, Tronina DV, et al. Cholelithiasis as a possible manifestation of systemic digestive diseases. *Therapeutic Archive.* 2015;87(2):54-8. (In Russ.) Вахрушев Я.М., Горбунов А.Ю., Сучкова Е.В. и др. Желчнокаменная болезнь как возможное проявление системной патологии органов пищеварения. *Терапевтический архив.* 2015;87(2):54-8. doi:10.17116/terarkh201587254-58.
- Polunina TE. Cholestasis: algorithms for diagnosis and treatment. *Academy of medicine and sports.* 2021;2(4):28-36. (In Russ.) Полунина Т.Е. Холестаз: алгоритмы диагностики и лечения. *Академия медицины и спорта.* 2021;2(4):28-36. doi:10.15829/2712-7567-2021-43.
- Recommendations of experts of the All-Russian Scientific Society of Cardiologists on the diagnosis and treatment of metabolic syndrome. Second revision. ed. by I.E. Chazova. *Practical Medicine.* 2010;5(44):81-101. (In Russ.) Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр. под ред. И.Е. Чазовой. *Практическая медицина.* 2010;5(44):81-101.

24. Baratta F, Pastori D, Angelico F et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Fibrosis Associated With Increased Risk of Cardiovascular Events in a Prospective Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(10):2324-31.e4. doi:10.1016/j.cgh.2019.12.026.
25. Galeeva ZM, Gimaltdinova IA, Amirov NB. Nonalcoholic fatty liver disease and atherogenic dyslipidemia. What problems arise in cardiologist? *Bulletin of Modern Clinical Medicine.* 2014;7(1):55-9. (In Russ.) Галеева З.М., Гималетдинова И.А., Амиров Н.Б. Неалкогольная жировая болезнь печени и атерогенная дислипидемия. Какие проблемы возникают у кардиолога? *Вестник современной клинической медицины.* 2014;7(1):55-9.
26. Wu Sh, Wu F, Ding Y, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with major adverse cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2016;16:6:33386. doi:10.1038/srep33386.
27. Lepage P, Leclerc MC, Joossens M, et al. A metagenomic insight into our gut's microbiome. *Gut.* 2013;62:146-58. doi:10.1136/gutjnl-2011-301805.
28. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010;464:59-65.
29. Chen D, Yang Z, Chen X, et al. Effect of lactobacillus rhamnosus hsrlym 1301 on the gut microbiota and lipid metabolism in rats fed a high-fat diet. *J Microbiol Biotechnol.* 2015;25(5):687-95. doi:10.4014/jmb.1409.09085.
30. Parasar B, Zhou H, Xiao X, et al. Chemoproteomic Profiling of Gut Microbiota-Associated Bile Salt Hydrolase Activity. 2019;5(5):867-73. doi:10.1021/acscentsci.9b00147.
31. Lye H-S, Kato T, Low W-Y, et al. Lactobacillus fermentum FTDC 8312 combats hypercholesterolemia via alteration of gut microbiota. *Journal of Biotechnology.* 2017;262:75-83. doi:10.1016/j.jbiotec.2017.09.007.
32. Öner Ö, Aslim B, Aydaş SB. Mechanisms of cholesterol-lowering effects of lactobacilli and bifidobacteria strains as potential probiotics with their bsh gene analysis. 2014;24(1):12-8. doi:10.1159/000354316.
33. Costabile A, Buttarazzi I, Kolida S, et al. An in vivo assessment of the cholesterol-lowering efficacy of lactobacillus plantarum ECGC 13110402 in normal to mildly hypercholesterolaemic adults. *PLoS One.* 2017;12(12):e0187964. doi:10.1371/journal.pone.0187964.
34. Baars A, Oosting A, Lohuis M, et al. Sex differences in lipid metabolism are affected by presence of the gut microbiota. *Sci Rep.* 2018;8(1):13426. doi:10.1038/s41598-018-31695-w.
35. Heinken A, Ravcheev DA, Baldini F, et al. Systematic assessment of secondary bile acid metabolism in gut microbes reveals distinct metabolic capabilities in inflammatory bowel disease. *Microbiome.* 2019;7(1):75. doi:10.1186/s40168-019-0689-3.
36. Sayin SI, Wahlström A, Felin J, et al. Gutmicrobiota regulates bile acid metabolism by reducing the levels of tauro-betamuricholic acid, a naturally occurring FXR antagonist. *Cell Metab.* 2013;17(2):22535. doi:10.1016/j.cmet.2013.01.003.
37. Khavkin AI, Volynets GV, Nikitin AV. Interrelation of intestinal microbiome and metabolism of bile acids. *Voprosy prakticheskaya pediatriya.* 2020;15(1):53-60. (In Russ.) Хавкин А.И., Вольнец Г.В., Никитин А.В. Взаимосвязь кишечного микробиома и метаболизма желчных кислот. *Вопросы практической педиатрии.* 2020;15(1):53-60. doi:10.20953/1817-7646-2020-1-53-60.
38. Gargari G, Deon V, Taverniti V, et al. Evidence of dysbiosis in the intestinal microbial ecosystem of children and adolescents with primary hyperlipidemia and the potential role of regular hazelnut intake. *FEMS. Microbiol Ecol.* 2018;94:fiy045. doi:10.1093/femsec/fiy045.
39. Moreno-Indias I, Sánchez-Alcoholado L, Pérez-Martínez P, et al. Red wine polyphenols modulate fecal microbiota and reduce markers of the metabolic syndrome in obese patients. *Food Funct.* 2016;7:1775-87. doi:10.1039/c5fo00886g.
40. Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, et al. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell.* 2016;165:1332-45. doi:10.1016/j.cell.2016.05.041.
41. Dabke K, Hendrick G, Devkota S. The gut microbiome and metabolic syndrome. *J Clin Investig.* 2019;129:4050-7. doi:10.1172/JCI129194.
42. Kaska L, Sledzinski T, Chomiczewska A, et al. Improved glucose metabolism following bariatric surgery is associated with increased circulating bile acid concentrations and remodeling of the gut microbiome. *World J Gastroenterol.* 2016;22:8698-719. doi:10.3748/wjg.v22.i39.8698.
43. Cariou B, van Harmelen K, Duran-Sandoval D, et al. The farnesoid X receptor modulates adiposity and peripheral insulin sensitivity in mice. *J Biol Chem.* 2006;281:11039-49. doi:10.1074/jbc.M510258200.
44. Langhi C, Le May C, Kourimate S, et al. Activation of the farnesoid X receptor represses PCSK9 expression in human hepatocytes. *FEBS. Lett.* 2008;582:949-55. doi:10.1016/j.febslet.2008.02.038.
45. Baranovsky AY, Raikhelson KL, Semenov NV, et al. Principles of treatment of cholestatic liver diseases. The attending physician. 2012;(07):43-50. (In Russ.) Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Семенов Н.В. и др. Принципы лечения холестатических заболеваний печени. *Лечащий врач.* 2012;(07):43-50.
46. Hilscher MB, Kamath PS, Eaton JE. Cholestatic Liver Diseases: A Primer for Generalists and Subspecialists. 2020 Mayo Foundation for Medical Education and Research. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(10):2263-79. doi:10.1016/j.mayocp.2020.01.015.
47. Drapkina OM, Bueverova EL. Ursodeoxycholic acid: therapeutic niche in the internist's practice. *Therapeutic Archive.* 2015;87(4):84-90. (In Russ.) Драпкина О.М., Буверова Е.Л. Урсодезоксихолевая кислота: терапевтическая ниша в практике интерниста. *Терапевтический архив.* 2015;87(4):84-90. doi:10.17116/terarkh201587484-90.
48. Guarino MPL, Cocca S, Altomare A, et al. Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed. *World J Gastroenterol.* 2013;19(31):5029-34. doi:10.3748/wjg.v19.i31.5029.
49. Bode N, Grebe A, Kerksiek Ф, et al. Ursodeoxycholic acid impairs atherogenesis and promotes plaque regression by cholesterol crystal dissolution in mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016;478(1):356-62. doi:10.1016/j.bbrc.2016.07.047.
50. Nadinskaia M, Maevskaya M, Ivashkin V, et al. Ursodeoxycholic acid as a means of preventing atherosclerosis, steatosis and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2021;27(10):959-75. doi:10.3748/wjg.v27.i10.959.
51. Huang K, Liu C, Peng M, et al. Glycoursodeoxycholic Acid Ameliorates Atherosclerosis and Alters Gut Microbiota in Apolipoprotein E-Deficient Mice. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(7):e019820. doi:10.1161/JAHA.120.019820.
52. Simental-Mendía LE, Simental-Mendía M, Sánchez-García A, et al. Impact of ursodeoxycholic acid on circulating lipid concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Lipids Health Dis.* 2019;18(1):88. doi:10.1186/s12944-019-1041-4.
53. Cabezas Gelabert R. Efecto del ácido ursodesoxicólico combinado con estatinas para el tratamiento de la hipercolesterolemia: ensayo clínico prospectivo. *Rev Clin Esp.* 2004;204(12):632-5. doi:10.1016/s0014-2565(04)71566-0.
54. Martsevich SYu, Kutishenko NP, Drozdova Lyu, et al. Study of the effect of ursodeoxycholic acid on the efficacy and safety of statin therapy in patients with liver, gallbladder and/or biliary tract diseases (RACURS study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2014;10(2):147-52. (In Russ.) Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дроздова Л.Ю. и др. Изучение влияния урсодезоксихолевой кислоты на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей (исследование РАКУРС). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2014;10(2):147-52. doi:10.20996/1819-6446-2014-10-2-147-152.

## К юбилею профессора Светланы Анатольевны Шальной

11 октября сотрудники Федерального государственного бюджетного учреждения "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Министерства здравоохранения Российской Федерации поздравили с юбилеем руководителя отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, доктора медицинских наук, профессора Светлану Анатольевну Шальнову.

Светлана Анатольевна — широко известный в нашей стране и за рубежом ученый в области эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний. В течение ряда лет участвовала в разработке и выполнении Федеральной Целевой Программы "Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации". В настоящее время она является руководителем продолжающегося масштабного исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации), которое стартовало еще в 2012г и является крупнейшим в истории Российской Федерации. Цель этого исследования — наблюдение за состоянием сердечно-сосудистого здоровья населения. В рамках ЭССЕ-РФ проводится оценка распространенности сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний, а также их факторов риска в различных регионах страны. Исследования, проведенные под руководством Светланы Анатольевны, способствовали созданию моделей оценки эффективности профилактических программ в регионах России.

Светлана Анатольевна активно занимается подготовкой молодых специалистов, среди ее учеников 11 кандидатов и 7 докторов медицинских наук. Более 700 научных публикаций свидетельствуют о её огромном вкладе в развитие отечественной медицинской науки; она один из самых цитируемых исследователей в области медицины.

Выдающиеся достижения Светланы Анатольевны в научной сфере отмечены присвоением зва-



ния "Заслуженный деятель науки Российской Федерации".

В течение многих лет Светлана Анатольевна Шальная была Генеральным секретарем Всероссийского научного общества кардиологов. В настоящее время она заместитель главного редактора научно-практических рецензируемых журналов "Кардиоваскулярная терапия и профилактика", "Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии" и член редакционных коллегий других ведущих российских медицинских изданий.

От имени редакционной коллегии и редакции журнала "Кардиоваскулярная терапия и профилактика" выражаем дорогой Светлане Анатольевне искренние поздравления с юбилеем.

Мы гордимся ее достижениями и желаем дальнейшего успеха, вдохновения и крепкого здоровья!



**Для цитирования:** К юбилею профессора Светланы Анатольевны Шальной. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024; 23(10):4259. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4259. EDN TZYXL

**For citation:** On the anniversary of Professor Svetlana A. Shalnova. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(10):4259. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4259. EDN TZYXL



